

NHG-Standaard Subfertiliteit

Tweede herziening

Van Asselt KM, Hinloopen RJ, Silvijs AM, Van der Linden PJO, Van Oppen CCAN, Van Balen IAM. Huisarts Wet 2010;53:203-14.

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn herzien ten opzichte van de vorige versie (Huisarts Wet 1998;41:533-41).

Inleiding

De NHG-Standaard Subfertiliteit geeft richtlijnen voor diagnostiek en beleid bij het uitblijven van een gewenste zwangerschap. Subfertiliteit wordt gedefinieerd als het uitblijven van zwangerschap na meer dan twaalf maanden onbeschermde – op conceptie gerichte – coïtus.¹ Bij een zwangerschapswens korter durend dan één jaar is er nog geen sprake van subfertiliteit en volstaat over het algemeen goede voorlichting, omdat de kans op zwangerschap hoog is. Deze standaard is herzien in een traject waarin ook de richtlijnen van gynaecologen, urologen en klinisch chemici over subfertiliteit zijn ontwikkeld of herzien.² Hierbij zijn de richtlijnen inhoudelijk op elkaar afgestemd en zijn er afspraken gemaakt over taakverdeling en verwijzing. Wanneer er bij anamnese, lichamelijk onderzoek of aanvullend onderzoek afwijkingen worden gevonden, is verwijzing naar de gynaecoloog voor verdere diagnostiek en/of behandeling aangewezen. Indien dit niet het geval blijkt, is de spontane kans op zwangerschap doorslaggevend voor de keus van het beleid. Om deze kans te schatten wordt in deze standaard en in relevante richtlijnen voor de tweede lijn gebruikgemaakt van een predictiemodel.³ Met behulp van dit model kan aan de hand van de duur van de zwangerschapswens, de leeftijd van de vrouw, de aanwezigheid van primaire of secundaire subfertiliteit, de uitslag van de chlamydia-antistof test (CAT) en het spermaonderzoek de zwangerschapskans in het komende jaar geschat worden. In samenspraak met gynaecologen zijn de afkappunten voor het verwijzingsbeleid naar de tweede lijn vastgelegd. Bij een zwangerschapskans in het komende jaar van > 40% wordt een afwachtend beleid geadviseerd. Bij een zwangerschapskans in het komende jaar van 30 tot 40% wordt in overleg met het paar en op grond van de leeftijd van de vrouw besloten over het volgen van een expectatief beleid of verwijzen naar de gynaecoloog. Over een zwangerschapskans van minder dan 30% is afgesproken dat de huisarts het paar naar de gynaecoloog verwijst.

Achtergronden

Epidemiologie

Het aantal nieuwe gevallen van subfertiliteit geregistreerd in de huisartsenpraktijk is 9,0 per 1000 vrouwen van 25 tot 44 jaar.⁴ De prevalentie in deze leeftijdscategorie bedraagt 22 per 1000 vrouwen per jaar. De cijfers bij vrouwen benaderen de cijfers bij 'paren'. Ongeveer 5% van alle paren blijft ongewild kinderloos.⁵

Etiologie

De meest voorkomende oorzaken voor subfertiliteit zijn ovulatiestoornissen (24%), een sterk verminderde kwaliteit van het sperma (20%), stoornissen in de interactie tussen sperma en cervixslijm (15%) en tubapathologie (waaronder ernstige endometriose) (11%).⁶ In 30% van de gevallen blijft de oorzaak onverklaard.

Minder frequente oorzaken zijn azoöspermie, aangeboren genitale afwijkingen en seksuologische problemen. Een reguliere cyclus – dat wil zeggen een regelmatige cyclus van 21 tot 35 dagen – is vrijwel altijd ovulatoir. De leeftijd van de vrouw is de belangrijkste prognostische factor voor de kans op zwangerschap. Bij vrouwen boven de 30 jaar wordt de kans op zwangerschap jaarlijks kleiner.⁷ De leeftijd van de man is ook, maar in veel mindere mate, van invloed op de zwangerschapskans.⁸ Fertiliteitsproblemen kunnen zowel bij mannen als bij vrouwen familiair voorkomen.^{9,10} Blootstelling van het sperma aan een verhoogde temperatuur, zoals bij retractiele testes of koorts, lijkt de kwaliteit van het sperma te verminderen. Ook bij een varicocele is er sprake van temperatuurverhoging in het scrotum, een ongunstige invloed op de zwangerschapskans is echter nooit aangetoond.¹¹ Operatieve behandeling van een varicocele om de zwangerschapskans te vergroten is niet effectief.

Richtlijnen diagnostiek

De assistente geeft bij het maken van een afspraak voor het consult in verband met subfertiliteit aan dat bij het consult de aanwezigheid van beide partners de voorkeur heeft: subfertiliteit is het probleem van het paar, en niet alleen van de man of vrouw. Indien een paar zich bij de huisarts meldt met zwangerschapswens voor een volgend kind na een eerdere verwijzing wegens subfertiliteit, wordt afhankelijk van de voorgeschiedenis gehandeld.¹² Eventueel kan met de gynaecoloog overlegd worden over het beleid.

Het uitblijven van zwangerschap is vaak ingrijpend voor een paar. Het is daarom belangrijk dat de huisarts oog heeft voor de belevingsaspecten zoals de betekenis van het niet kunnen krijgen van (meer) kinderen en gevolgen voor seksualiteit en relatie.

Anamnese

Bij alle paren vraagt de huisarts naar:

- de duur van de zwangerschapswens;
- het aantal maanden dat onbeschermde coïtus plaatsvindt;

Belangrijkste wijzigingen

- Spermaonderzoek en de postcoïtumtest in de eigen praktijk worden niet meer aangeraden, omdat ze zelden in de eerste lijn uitgevoerd worden en omdat de kwaliteit van de tests niet gewaarborgd kan worden.
- Bij de keuze van het beleid (afwachten of verwijzen) is de zwangerschapskans in het volgende jaar van belang. Deze wordt geschat met een predictiemodel.
- De paragraaf voorlichting is uitgebreid.
- Er is meer voorlichting over het beleid in de tweede lijn.

Kernboodschappen

- Subfertiliteit wordt gedefinieerd als het uitblijven van zwangerschap na meer dan twaalf maanden onbeschermde – op conceptie gerichte – coïtus.
- Bij subfertiliteit vindt anamnese en lichamelijk onderzoek naar ovulatiestoornissen en de doorgankelijkheid van de tubae plaats.
- Het aanvullend onderzoek bestaat uit spermaonderzoek en een chlamydia-antistof test.
- Het paar wordt naar de gynaecoloog verwezen voor verdere diagnostiek en behandeling bij:
 - afwijkende bevindingen (ovulatiestoornissen, aanwijzingen voor tubapathologie of een sterk verminderde kwaliteit van het sperma);
 - een zwangerschapskans < 30% in het volgende jaar;
 - een leeftijd van de vrouw \geq 38 jaar.
- De huisarts overlegt met het paar over al dan niet verwijzen bij een zwangerschapskans van 30 tot 40%.
- Bij normale bevindingen en een zwangerschapskans > 40% wordt gedurende 6 maanden tot 1 jaar een afwachtend beleid gevolgd.

- duur en regelmaat van de cyclus (mogelijk wijzend op oligo- of amenorroe);
- de coïtusfrequentie in de vruchtbare periode.

Bij paren die langer dan één jaar kinderwens hebben, gaat de huisarts het volgende na:

- eventuele eerdere zwangerschappen en het beloop daarvan;
- nakomelingen uit een eventuele vorige relatie (verhoogt de kans op zwangerschap);
- voorafgaand gebruik van de prikpil;¹³
- een doorgemaakte soa (chlamydia-infectie, gonorroe), een 'eileiderontsteking'¹⁴ of een andere ontsteking in de onderbuik (geperforeerde appendicitis), operaties in de onderbuik;¹⁵
- pijnklachten in de onderbuik (kunnen wijzen op endometriose);¹⁶

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

- kennis over de vruchtbare periode in de cyclus (op welk moment van de cyclus vindt coïtus plaats);
- relevante problemen in de woon- of werksituatie, zoals langdurig van huis zijn of onregelmatige werktijden;
- gebruik van geneesmiddelen zoals valproïnezuur, behandeling met cytostatica of radiotherapie,¹⁷ blootstelling aan schadelijke stoffen¹⁸ bij de vrouw;
- problemen van de vrouw bij het vrijen (kan wijzen op vaginisme, endometriose, seksueel misbruik);
- problemen van de man met de erectie en ejaculatie (daadwerkelijke intravaginale zaadlozing).¹⁹

Bij *oligomenorroe* of *amenorroe* vraagt de huisarts naar de duur daarvan en besteedt aandacht aan mogelijke oorzaken, zoals:

- stress, laag lichaamsgewicht, sterke gewichtsvermindering of intensieve sportbeoefening;
- acne, hirsutisme of adipositas (kunnen wijzen op het polycysteus ovariumsyndroom);
- galactorroe (kan wijzen op hyperprolactinemie);
- climacteriële klachten.

Zie voor de verdere diagnostiek en het beleid de NHG-Standaard Amenorroe.

Als uit spermaonderzoek blijkt dat dit afwijkend is (zie de paragraaf Aanvullend onderzoek) informeert de huisarts bij de *man* naar:

- huidige klachten van de genitalia;
- een koortsende ziekte in de laatste twaalf weken;
- roken, gebruik van alcohol of drugs;
- doorgemaakte soa (chlamydia-infectie, gonorroe, epididymitis of (bof)orchitis);
- gebruik van geneesmiddelen (ACE-remmers, antidepressiva, sulfasalazine of anabole steroïden),²⁰ behandeling met cytostatica of radiotherapie, blootstelling aan schadelijke stoffen (lood, bestrijdingsmiddelen);¹⁸
- cryptorchisme, een trauma of een operatie in de genitale regio.

Lichamelijk onderzoek

Bij de *vrouw* besteedt de huisarts aandacht aan:²¹

- lichaamsbouw en secundaire beharing, en anatomische afwijkingen van de genitalia externa (wijzend op aanleg- of functiestoornissen van de tractus genitalis);
- hirsutisme (kan wijzen op hyperandrogenisme, zoals het polycysteus ovariumsyndroom);
- buikoperatielittekens;
- opvallend over- of ondergewicht.²²

Vervolgens verricht de huisarts:

- speculumonderzoek (kan aanwijzingen geven voor anatomische afwijkingen en vaginisme);
- vaginaal toucher (ligging en grootte van de uterus en de adnexe). Dit kan aanwijzingen geven voor anatomische afwijkingen, endometriose, myomen en vaginisme).

Bij de *man* wordt lichamelijk onderzoek gedaan als het sperma afwijkend is (zie de paragraaf Aanvullend onderzoek). Het onderzoek bestaat dan uit inspectie en palpatie van de uitwendige genitalia. Let onder andere op de vorm, het volume, de lokalisatie en de consistentie van de testis, afwijkingen van de epididymis en de aanwezigheid van de ductus deferens. Kleine, weke testikels bij een volwassen man kunnen wijzen op onvoldoende gonadotrofe stimulatie. Afwezigheid van een testikel in het scrotum kan wijzen op cryptorchisme. De bevinding van een varicocele heeft geen gevolgen voor het beleid (zie de paragraaf Etiologie).

Aanvullend onderzoek

Als de diagnose subfertiliteit (langer dan twaalf maanden bestaande zwangerschapswens) gesteld is, vindt het volgende onderzoek plaats:

- Spermaonderzoek in het laboratorium.²³ Het sperma is afwijkend bij azoöspermie en een VCM (volume x concentratie x percentage progressief bewegende spermatozoa) < 3 x 10⁶. Bij afwijkend sperma wordt het onderzoek na enkele weken herhaald, waarbij de beste uitslag maatgevend voor het beleid is (zie kader Spermaonderzoek).
- Een chlamydia-antistof test (CAT).²⁴ Bij aanwezigheid van anamnestiche aanwijzingen voor tubapathologie, zoals bij (herhaalde) vroegere infecties of operaties in de onderbuik, is er een verwijnsindicatie en kan de CAT achterwege worden gelaten.

Registratie van de basale temperatuurcurve (BTC) om een ovulatie aan te tonen is bij een reguliere cyclus niet zinvol, omdat een dergelijke cyclus vrijwel altijd ovulatoir is.

Omdat de postcoïtumtest zeer zelden in de eerste lijn uitgevoerd wordt en er toch twijfels blijven over de betrouwbaarheid van deze test in de eerste lijn, is deze test (als facultatieve test in plaats van het spermaonderzoek) vervallen.²⁵

Overig aanvullend onderzoek zoals bepaling van de FSH- en TSH-spiegels is niet zinvol.²⁶

Spermaonderzoek

De kwaliteit van het sperma kan verminderd zijn door:

- een verhoogde temperatuur, zoals een koortsende ziekte;
- blootstelling aan chemische stoffen, zoals verdampen en bestrijdingsmiddelen.

Voorwaarden voor optimale kwaliteit van het spermaonderzoek:

Het sperma dient:

- binnen één uur op het laboratorium ingeleverd te zijn;
- niet te warm of te koud vervoerd te worden (bij voorkeur in de binnenzak van de kleding);
- opgevangen te worden in een door het laboratorium geleverd potje (geen condoom gebruiken);
- door masturbatie verkregen zijn (voorafgaande onthouding is niet nodig).

Evaluatie

Er is sprake van *subfertiliteit* als zwangerschap uitblijft na meer dan twaalf maanden onbeschermde – op conceptie gerichte – coïtus. De duur van de subfertiliteit komt overeen met de duur van de zwangerschapswens: bij het stellen van de diagnose subfertiliteit is er sprake van subfertiliteit gedurende één jaar.

Het beleid is afhankelijk van de uitkomsten van anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek.

Er is sprake van *afwijkende bevindingen* bij:

- aanwijzingen voor een anovulatoire stoornis: een niet-regulaire cyclus (cyclusduur langer dan 35 dagen) of amenorroe langer dan een half jaar;
- aanwijzingen voor tubopathologie op basis van de anamnese zoals bij (herhaalde) vroegere infecties (PID, een geperforeerde appendicitis) en operaties in de onderbuik, of een afwijkende CAT;
- azoöspermie of een sterk verminderde kwaliteit van het sperma ($VCM < 3 \times 10^6$) bij herhaald spermaonderzoek;
- andere problemen zoals seksuologische problematiek waarbij geen intravaginale coïtus plaatsvindt of anatomische afwijkingen die coïtus of zwangerschap onmogelijk maken.

In deze gevallen wordt het paar voor verdere diagnostiek en behandeling verwezen naar de gynaecoloog.

Bij *normale bevindingen* is het beleid afhankelijk van de zwangerschapskans. De zwangerschapskans is sterk afhankelijk van de leeftijd van de vrouw en de kwaliteit van het sperma. Bereken met behulp van het prog-

nostisch scoremodel de individuele kans op de zwangerschap in het komende jaar (zie www.nhg.org). In tabel 1 en 2 zijn de zwangerschapspersentages uit het prognostisch model samengevat (tabel 1: vrouwen die niet eerder zwanger waren; tabel 2: vrouwen die wél eerder zwanger zijn geweest).

- *Spontane zwangerschapskans > 40%*: adviseer het paar 6 tot 12 maanden af te wachten. Dit is in overeenstemming met het beleid in de tweede lijn. Bij een duur van de subfertiliteit van 18 maanden tot 2 jaar wordt verwezen.
- *Zwangerschapskans van 30 tot 40%*: overleg met het paar over verwijzing naar de tweede lijn. De leeftijd van de vrouw (en het aantal jaren dat de vrouw heeft om zwanger te worden) speelt bij deze beslissing een belangrijke rol. Zeker bij vrouwen onder de 32 jaar moet worden besproken of het vanwege de nog

Tabel 1 Zwangerschapskans van paren die één jaar subfertil zijn naar leeftijd van de vrouw en percentage progressief bewegende spermatozoa bij de man, waarbij de betrokken vrouw niet eerder zwanger was.

Leeftijd (jaren)	Progressief bewegende spermatozoa (%)				
	20%	30%	40%	50%	60%
20	40	42	45	48	50
25	36	38	40	43	45
26	35	37	39	42	44
27	34	36	38	41	43
28	33	35	38	40	42
29	32	34	37	39	42
30	31	34	36	38	41
31	31	33	35	37	40
32	29	31	33	35	37
33	27	29	31	33	35
34	25	27	29	31	33
35	23	25	27	29	31
36	22	23	25	27	29
37	20	22	23	25	27

Kanttekeningen bij het gebruik van de tabel:

- De tabel kan alleen gebruikt worden indien de cyclus regelmatig, de CAT negatief en de $VCM > 3 \times 10^6$ is.
- Indien het percentage progressief bewegende spermatozoa of de leeftijd van de vrouw buiten de tabel valt, raadpleeg dan het prognostisch model op www.nhg.org.
- De percentages in de tabel zijn indicatief voor de werkelijke zwangerschapskans en moeten daarom als geschatte kans aan het paar worden gepresenteerd.
- De keuze van het beleid (afwachten of verwijzen en de bijbehorende keuze van de kleuren) zijn vastgesteld op basis van afspraken tussen eerste en tweede lijn.
- Verwijs naar de gynaecoloog bij een leeftijd van de vrouw ≥ 38 jaar.

Groen: afwachtend beleid gedurende zes tot twaalf maanden
 Geel: afwachtend beleid of verwijzen mede op grond van leeftijd en in overleg met het paar
 Rood: verwijzen

Tabel 2 Zwangerschapskans van paren die één jaar subfertil zijn naar leeftijd van de vrouw en percentage progressief bewegende spermatozoa bij de man, waarbij de betrokken vrouw eerder zwanger was.

Leeftijd (jaren)	Progressief bewegende spermatozoa (%)				
	20%	30%	40%	50%	60%
20	63	63	66	69	72
25	54	57	60	63	66
30	49	52	55	58	61
31	48	51	54	57	59
32	45	48	51	54	57
33	43	45	48	51	54
34	40	43	45	48	51
35	38	40	43	45	48
36	36	38	40	43	45
37	33	36	38	40	43

Kanttekeningen bij gebruik van de tabel:

- De tabel kan alleen gebruikt worden indien de cyclus regelmatig, de CAT negatief en de $VCM > 3 \times 10^6$ is.
- Indien het percentage progressief bewegende spermatozoa of de leeftijd van de vrouw buiten de tabel valt, raadpleeg dan het prognostisch model op www.nhg.org.
- De percentages in de tabel zijn indicatief voor de werkelijke zwangerschapskans en moeten daarom als geschatte kans aan het paar worden gepresenteerd.
- De keuze van het beleid (afwachten of verwijzen en de bijbehorende keuze van de kleuren) zijn vastgesteld op basis van afspraken tussen eerste en tweede lijn.
- Verwijs naar de gynaecoloog bij een leeftijd van de vrouw ≥ 38 jaar.

Groen: afwachtend beleid gedurende zes tot twaalf maanden
 Geel: afwachtend beleid of verwijzen mede op grond van leeftijd en in overleg met het paar
 Rood: verwijzen

behoorlijke zwangerschapskansen en het feit dat men nog de nodige tijd heeft, niet de voorkeur heeft nog enige tijd te proberen spontaan zwanger te worden. De kans op zwangerschap bij behandeling in de tweede lijn lijkt bij paren met deze zwangerschapskans niet groter te zijn dan bij een expectatief beleid gedurende 6 maanden tot 1 jaar.²⁷ Daarnaast zijn er ook nadelen verbonden aan een fertiliteitbehandeling: deze duurt lang (2 tot 3 jaar) en blijkt voor veel paren erg belastend te zijn.

- *Zwangerschapskans < 30%*: verwijs het paar naar de gynaecoloog.
- *Leeftijd van de vrouw ≥ 38 jaar*: verwijs het paar naar de gynaecoloog.

Richtlijnen beleid

Voorlichting

Bij een *zwangerschapswens korter dan 12 maanden* wordt uitgelegd dat de spontane kans op zwangerschap de eerstvolgende maanden aanzienlijk is. Bij een normale cyclus is er zeer waarschijnlijk een eisprong. Na een half jaar onbeschermde coïtus is ongeveer

70% van de vrouwen zwanger geworden, na één jaar 80% en na twee jaar 90%.²⁸ Bij vrouwen ouder dan 35 jaar zijn deze percentages lager. Het paar wordt geadviseerd terug te komen voor nadere diagnostiek als zwangerschap uitblijft gedurende meer dan 12 maanden.

Bij subfertiliteit en normale bevindingen in de diagnostische fase wordt voorlichting gegeven over:

*De meest vruchtbare periode bij de vrouw en de frequentie van de coïtus*²⁹

- De eisprong vindt plaats ongeveer 14 dagen voor de eerste dag van de volgende te verwachten menstruatie.
- Bij een reguliere cyclus van 28 dagen is dat ongeveer op dag 14 na de eerste dag van de voorafgaande menstruatie.
- Bij een reguliere cyclus van 28 dagen ontstaan vrijwel alle zwangerschappen door een coïtus op dag 8 tot 14 van de cyclus (de 6 dagen voorafgaand aan de eisprong).
- Een coïtusfrequentie van 2 tot 3 keer per week in deze periode is voldoende voor een goede zwangerschapskans.
- De consistentie en helderheid van het cervixslijm geven een goede indicatie voor de vruchtbare periode; normaal pre-ovulatoir cervixslijm is kristalhelder en heeft een hoge rekbaarheid (van 10 cm of meer).
- Bij het merendeel van de vrouwen hebben LH-tests geen toegevoegde waarde; deze tests worden pas 1 tot 2 dagen voor de ovulatie positief, waardoor potentieel vruchtbare dagen gemist worden.
- Registratie van de basaletemperatuurcurve (BTC)³⁰ en LH-tests kunnen eventueel gebruikt worden om het moment van ovulatie en de vruchtbare periode aanschouwelijk te maken.

De rol van leefstijlfactoren en lichaamsgewicht

- Roken lijkt bij vrouwen de kans op zwangerschap te verminderen.³¹ Stoppen met roken is ook belangrijk in verband met de kans op schade voor de ongeboren vrucht. Bij mannen bestaat er een relatie tussen roken en een verminderde kwaliteit van het semen. De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk.
- Het is niet aangetoond dat alcoholgebruik de vruchtbaarheid bij vrouwen vermindert.³² Beperking van het gebruik van alcohol is echter aangewezen in verband met mogelijke schade voor de ongeboren vrucht. Bij mannen kan excessief alcoholgebruik seksuele disfunctie en afname van de potentie geven.
- Gebruik van drugs en anabole steroïden vermindert de kwaliteit van het sperma bij mannen.^{20,33}
- Vrouwen met een BMI \geq 30 worden minder snel zwanger.^{22,34}

Verdere preconceptionele leefstijladvisering valt buiten het bestek van deze standaard, maar kan wel van belang zijn voor paren met zwangerschapswens.³⁵

In aansluiting op de mondelinge voorlichting kan de huisarts de NHG-Patiëntenbrieven over subfertiliteit meegeven: Problemen met zwanger worden, algemeen; Vruchtbaarheidsonderzoek bij de vrouw; Vruchtbaarheidsonderzoek bij de man. Voor een overzicht van alle patiëntenbrieven zie www.nhg.org.

Paren met subfertiliteit kunnen voor ondersteuning terecht bij de patiëntenvereniging Freya (www.freya.nl) en, indien besloten is te stoppen met behandeling, de hoofdstedelijke bureaus van het Fiom (www.fiom.nl).

Medicamenteuze therapie

Medicamenteuze stimulatie van de eisprong

met clomifeen wordt in de huisartsenpraktijk afgeraden vanwege de beperkte indicatie en de geringe ervaring met clomifeen in de eerste lijn.³⁶

Verwijzing

De huisarts bespreekt met het paar verwijzing naar de gynaecoloog bij (zie de *figuur*):

- amenorroe gedurende een half jaar (ook als de diagnose subfertiliteit nog niet is gesteld);
- bij subfertiliteit gedurende één jaar en afwijkende bevindingen:
 - andere aanwijzingen voor ovulatiestoornissen (oligomenorroe);
 - anamnestiche aanwijzingen voor mogelijke tubopathologie, vroegere infecties of operaties in de onderbuik of een afwijkende CAT;
 - azoöspemie of een sterk verminderde kwaliteit van het sperma op grond van herhaald spermaonderzoek (VCM $<$ 3 x 10⁶);
 - andere problemen zoals seksuele problematiek en anatomische afwijkingen die coïtus of zwangerschap onmogelijk maken.
- bij subfertiliteit gedurende één jaar en normale bevindingen bij:
 - een zwangerschapskans $<$ 30%;
 - leeftijd van de vrouw \geq 38 jaar;
- bij subfertiliteit langer bestaand dan 2 jaar.

De huisarts overlegt met het paar over al dan niet verwijzen bij een zwangerschapskans van 30 tot 40% (bij subfertiliteit gedurende 1 jaar en normale bevindingen).

In het gesprek voor de verwijzing komen de volgende punten aan de orde:

- de verwachtingen van het paar;
- een globale uitleg over wat het paar te wachten staat (zie *tabel 3*);

Tabel 3 Behandelingsmogelijkheden in de tweede lijn.

Behandeling	Indicatie, effectiviteit
Ovulatie-inductie ²⁶	<ul style="list-style-type: none"> – ovulatiestoornissen (met name PCOS); – behandelduur: 6 - 12 maanden; – zwangerschapspercentage: 30 - 40%; – verhoogd risico op meerlingzwangerschappen.
Tubachirurgie ³⁸	<ul style="list-style-type: none"> – milde en matige tubopathologie; – in meest gunstige geval 40 - 60% zwangerschapskans; – verhoogd risico op EUG.
Intra-uteriene inseminatie (IUI) ³⁹	<ul style="list-style-type: none"> – onverklaarde subfertiliteit en verminderde kwaliteit van het sperma én zwangerschapskans $<$ 30%; – wordt zowel mét als zonder milde hyperstimulatie toegepast; – meestal 4 - 6 cycli; – zwangerschapspercentage 7,3% per cyclus waarvan 9,5% meerlingzwangerschappen.
In-vitrofertilisatie (IVF) ⁴⁰	<ul style="list-style-type: none"> – dubbelzijdige tubopathologie; – indien IUI zonder resultaat is gebleven; – leeftijd van de vrouw \geq 38 jaar; – terughoudend beleid bij vrouwen $>$ 41 jaar, bovengrens behandeling bij 45 jaar; – zwangerschapspercentage na 1 cyclus 20 en na 3 cycli bijna 60%.
Intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) ⁴¹	<ul style="list-style-type: none"> – ernstig verminderde kwaliteit van het sperma; – bij azoöspemie eventueel met chirurgisch verkregen zaad (TESE/MESA/PESA); – wordt alleen in onderzoeksverband toegepast; – zwangerschapspercentage vergelijkbaar met IVF.
Eiceldonatie	<ul style="list-style-type: none"> – vrouwen met prematuur ovarieel falen; – zwangerschapspercentage: 10 - 20% per cyclus (afhankelijk van de leeftijd van de donor).

- de impact die het subfertiliteitstraject in de tweede lijn heeft op het werk;³⁷
- eventuele begeleiding door de huisarts tijdens de soms langdurige en moeilijke periode van onderzoek en eventueel behandeling.

Factoren zoals verkorte levensverwachting, kindermishandeling/verwaarlozing, psychische instabiliteit, cognitieve beperkingen en verhoogde kans op aangeboren afwijkingen kunnen contra-indicaties voor (verwijzing voor) fertiliteitbevorderende behandelingen zijn. De huisarts bespreekt dit zorgvuldig met het paar. Soms gaat het hierbij om controversiële situaties; overleg met de gynaecoloog voorafgaand aan verwijzing is dan aangewezen.

Begeiden van paren met langdurige subfertiliteitsproblemen

Paren bij wie de zwangerschapswens onvervuld blijft, kunnen een lange weg gaan voordat alle technische mogelijkheden

zijn uitgeput. De huisarts biedt bij alle paren aan om de ervaringen en verwachtingen – als het paar dat wenst – regelmatig te bespreken. Spreek in dit geval vervolconsulten met het paar af bij afronding van de diagnostiek en voor aanvang van nieuwe behandelingen. Tijdens onderzoek of behandeling ontstaan soms emotionele spanningen,⁴² relatieproblemen of problemen op het werk.³⁷ Soms worden beslissingen (ander werk, verhuizing) uitgesteld om voldoende ruimte te scheppen voor een eventuele zwangerschap. Het stoppen met een behandeling is een actieve beslissing. Het verwerken van de waarschijnlijkheid of zekerheid dat men nooit een eigen kind zal krijgen, is nauw verwant aan een rouwproces. Bespreek eventueel de mogelijkheden voor pleegouderschap en adoptie.⁴³

Totstandkoming

In maart 2008 begon een werkgroep bestaande uit zes huisartsen, één aios huisartsgeneeskunde en één gynaecoloog met de herziening van de NHG-

Standaard Subfertiliteit. De werkgroep bestond uit de volgende leden: R.J. Hinloopen, huisarts te Utrecht; C.C.A.N. van Oppen, huisarts te Koog aan de Zaan; A.M. Silvius, huisarts te Leiden; dr. K.M. van Asselt, huisarts te Kockengen; en dr. P.J.Q. van der Linden, gynaecoloog te Deventer. Door de werkgroepleden werd geen belangenverstrengeling gemeld.

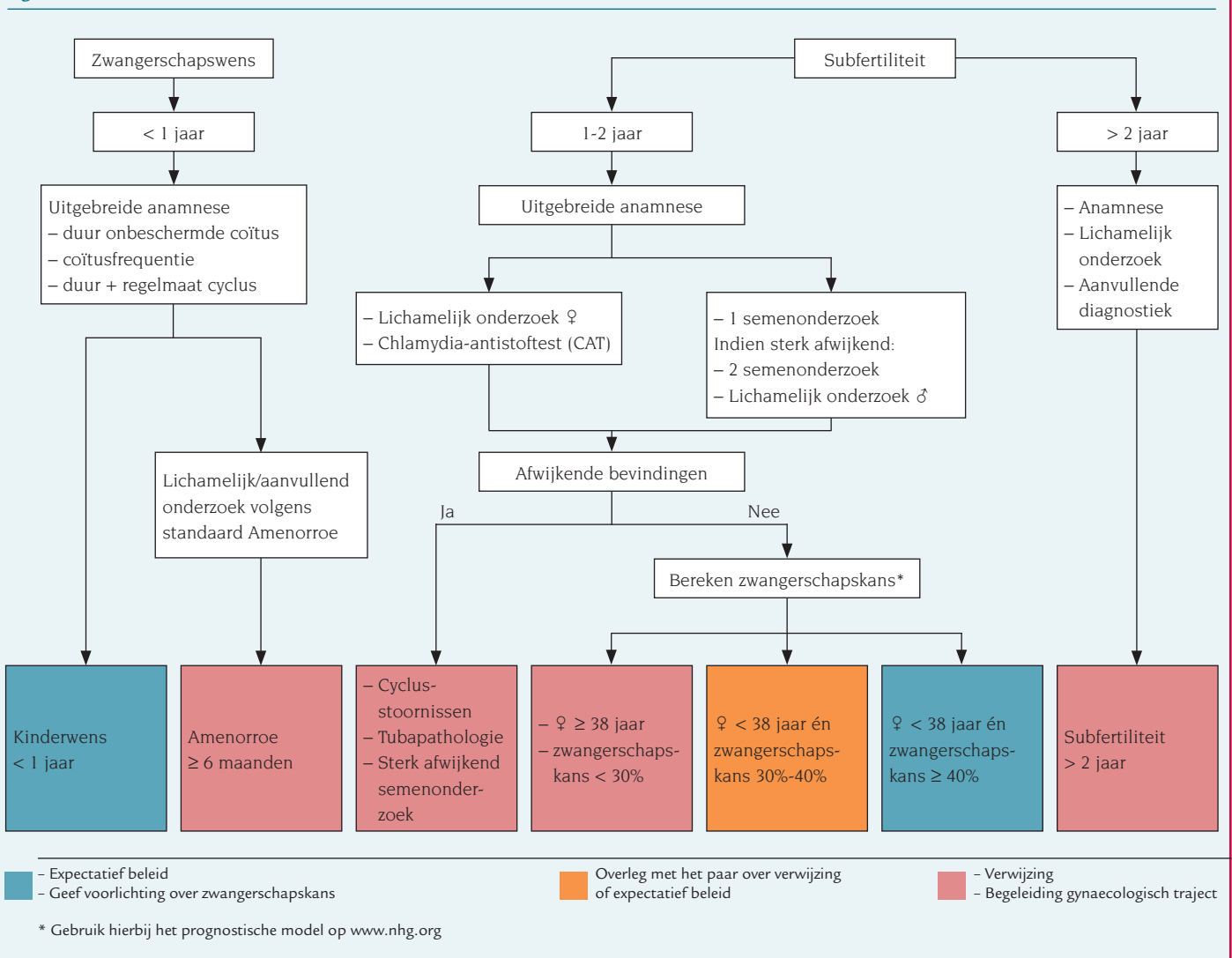
In mei 2009 werd commentaar gevraagd aan vijftig huisartsen, waarvan de adressen aselekt uit het NHG-ledenbestand waren geselecteerd. Er werden vijftien commentaarformulieren retour ontvangen.

Als referenten traden op: dr. J.J.L.M. Dekker, prof. dr. J.A. Land, dr. H. Visser en dr. E. Scheenjes, gynaecologen; L. Smeenk, E. Brands, A. Bruinsma, dr. F.P. Hohman en prof.dr. T. Lagro-Janssen, huisartsen; A. Brand en D. Soeters, namens de NHG-Adviesraad Standaarden; J. Engeldorp Gastelaars, namens de KNMP-WINAp; prof.dr. J.M.A. Sitsen, arts-klinisch farmacoloog namens het College voor Zorgverzekeringen (CVZ); dr. T. Brand en M.M. Maussault-Panis, bedrijfsartsen namens de NVAB; en P. Leusink, huisarts en seksuoloog NVVS. Vermelding als referent betekent overigens niet dat de referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

In november 2009 werd de conceptstandaard door de NHG-Autorisatiecommissie geautoriseerd.

De werkgroep werd begeleid door J.A.M. van Balen, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Weten-

Figuur Stroomschema Subfertiliteit



schap van het NHG. Dr. Tj. Wiersma was betrokken als seniorwetenschappelijk medewerker van deze afdeling.

© 2010 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noten

Noot 1

Definitie subfertiliteit

Gebruikelijk bij subfertiliteit is een termijn van één jaar onbeschermd coïtus. In de Engelstalige literatuur worden de begrippen *infertility* en *infecundity* gehanteerd. Dit laatste begrip omvat ook recidiverende miskramen en de gevolgen van DES voor de vrouw. De definitie van subfertiliteit in deze standaard komt overeen met die in de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie over subfertiliteit [NVOG 2004a].

Noot 2

Overige richtlijnen subfertiliteit

Het gaat hierbij om de richtlijnen/protocollen over de volgende deelonderwerpen:

- Onverklaarde fertiliteit (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en gynaecologie, NVOG)
- IUI (NVOG)
- IVF (NVOG)
- Mannelijke subfertiliteit (NVOG en Nederlandse Vereniging voor Urologie, NVU)
- Semenanalyse (NVOG, Vereniging van Klinisch Embryologen (KLEM) en Nederlands Vereniging voor Klinische Chemie, NVKC)
- Netwerkrichtlijn Subfertiliteit (NHG, NVOG, NVU, KLEM en NVKC)

Naar verwachting worden bovenstaande richtlijnen/protocollen in de loop van 2010 gepubliceerd op de websites van de betrokken verenigingen.

Noot 3

Prognostisch model

In de jaren '90 van de vorige eeuw zijn drie predictiemodellen ontwikkeld om de kans op zwangerschap te voorspellen bij subfertiele vrouwen [Eimers 1994, Collins 1995, Snick 1997]. Geen van deze modellen werd prospectief gevalideerd in de eerste lijn en werd daarom in de in 1998 verschenen standaard nog niet geadviseerd te gebruiken voor schatting van de zwangerschapskans. Hunault heeft de drie modellen geïntegreerd in een nieuw predictiemodel, waarin de volgende variabelen werden opgenomen: leeftijd van de vrouw, duur van de subfertiliteit, aard van de subfertiliteit (primair of secundair), motiliteit van het semen, verwijsstatus (eerste of tweede lijn) en PCT (facultatief) [Hunault 2004]. Recent werd dit geïntegreerde model in een prospectief cohortonderzoek gevalideerd [Van der Steeg 2007]. In deze studie werden 3.021 paren, verwezen door de huisarts, geïnccludeerd (duur subfertiliteit gemiddeld 1,7 jaar). Bij deze paren werd een anamnese afgenomen, semenanalyse en PCT gedaan, nagegaan of er sprake was van een ovulatiestoornis of van tubapathologie. Er werd van uitgegaan dat er een ovulatoire cyclus was indien de cyclus regulair was (duur 23 tot 35 dagen; intercyclusvariatie < 8 dagen). De ovulatie werd bevestigd met een basaletemperatuurcurve of een midluteale progesteronbepaling, of echografisch gevolgd. Paren van wie de kwaliteit van het sperma van de man sterk afwijkend was ($VCM < 3 \times 10^6$) werden geëxcludeerd. Tubapathologie werd vastgesteld met een CAT of hysterosalpingografie. Bij een negatieve CAT werd ervan uitgegaan dat er geen sprake was van tubapathologie. In het onderzoek werd aan paren met een zwangerschapskans > 40% gedurende 6 maanden een expectatief beleid geadviseerd. Paren werden 12 maanden gevolgd: 18% van de paren had een spontane, doorgaande zwangerschap in dit jaar; 27% van de paren waarvan de vrouw niet zwanger werd, kreeg geen aanvullende behandeling; 44% van de paren startte met behandeling. Een calibratie-analyse, waarbij de associatie tussen het gemiddelde aantal verwachte en geobserveerde spontane zwangerschappen werd bepaald, liet

een associatie zien van 0,82 (95%-BI 0,6 tot 1,0; $p = 0,08$). Het geobserveerde aantal zwangerschappen kwam goed overeen met het aantal voorspelde zwangerschappen: van de 977 paren met een verwachte zwangerschapskans van 30 tot 40% (32% van de paren) was het zwangerschapspercentage na 1 jaar 30% en van de 611 paren met een zwangerschapskans van $\geq 40\%$ (20% van de paren) was het zwangerschapspercentage na 12 maanden 46%. In het onderzoek werden veel paren met een zwangerschapskans in het middengebiet rond de 30 tot 40% (waarbij de keuze wel of niet verwijzen van belang is) geïnccludeerd. De betrouwbaarheid van het predictiemodel is daarom het hoogst in deze range. Omdat paren met een zeer hoge of zeer lage zwangerschapskans veel minder vaak werden geïnccludeerd, is het model voor deze groepen mogelijk minder betrouwbaar. Een minder nauwkeurige schatting van de zwangerschapskans bij deze groepen is echter geen probleem, omdat het beleid bij deze paren duidelijk is (zeer hoge zwangerschapskans = expectatief beleid; zeer lage zwangerschapskans = verwijzen).

Gezien de in- en exclusiecriteria mag ervan worden uitgegaan dat de populatie zoals beschreven in dit onderzoek goed overeenkomt met de populatie zoals de huisarts deze ziet en daarom toepasbaar is in de eerste lijn. Alleen op het punt van de ovulatiestoornissen wijkt het beleid van de standaard iets af van het aanvullend onderzoek zoals beschreven in dit onderzoek: de standaard adviseert geen BCT en midluteale progesteronbepaling bij een normale cyclusduur, maar stelt dat ervan uitgegaan kan worden dat er geen sprake is van een ovulatiestoornis indien de cyclusduur 21 tot 35 dagen is. Dit betekent dat bij een klein percentage vrouwen met een normale cyclusduur een ovulatiestoornis over het hoofd gezien kan worden.

In deze standaard is ervoor gekozen om aan de hand van het zwangerschapspercentage te bepalen of verwijzing naar de tweede lijn aangewezen is. In de vorige standaard werd alleen op grond van de leeftijd besloten of verwijzing naar de tweede lijn aangewezen was. In het prognostisch model van Hunault worden naast de leeftijd een aantal andere variabelen meegenomen die een betere afweging mogelijk maken voor het al dan niet verwijzen naar de tweede lijn. Alhoewel de zwangerschapskans zoals voorspeld met dit model voor een eerstelijns populatie mogelijk nog iets zal afwijken van de werkelijke zwangerschapskans, geeft gebruik van het model een veel betere schatting dan de eerdere predictiemodellen. Bovendien kan door gebruik te maken van dit model beter worden aangesloten bij het beleid in de tweede lijn, waar ook op grond van dit model het beleid wordt vastgesteld.

Noot 4

Incidentie en prevalentie

De in de hoofdstuk genoemde cijfers zijn ontleend aan de Continue Morbiditeits Registratie (CMR) in Nijmegen. Over de registratieperiode van 1985 tot 2006 werd voor subfertiliteit een incidentie van 9,0 in de leeftijds categorie van 25 tot 44 jaar gevonden [Van de Lisdonk 2008]. De prevalentie was 22 per 1000 vrouwen per jaar. De cijfers van deze CMR-code onder vrouwen benaderen in de CMR de omvang van het probleem subfertiliteit het beste en kunnen daarom gehanteerd worden voor 'paren'. Het aantal nieuwe gevallen van subfertiliteit geregistreerd in de tweede Nationale Studie is 5,7 per 1000 vrouwen van 25 tot 44 jaar en 1,8 en 0,2 per 1000 mannen van respectievelijk 25 tot 44 jaar en 45 tot 64 jaar. In dit onderzoek is subfertiliteit gedefinieerd als 2 jaar ongewenste kinderloosheid [Van der Linden 2004].

Noot 5

Ongewilde kinderloosheid

Het percentage ongewilde kinderloosheid in de algemene bevolking bedraagt 3% voor vrouwen die voor de leeftijd van 30 jaar zwanger proberen

te raken en 8% voor vrouwen die na de leeftijd van 30 jaar zwanger proberen te raken [Steenhof 2000].

Noot 6

Oorzaken

In een overzichtartikel waarin de oorzaken voor subfertiliteit voor eerste, tweede en derde lijn worden gegeven, worden op grond van het onderzoek van Snick, die de spontane zwangerschapskans van 726 subfertiele paren op Walcheren onderzocht, de volgende percentages voor de eerste lijn gegeven: sterk verminderde kwaliteit van het sperma 20%, ovulatiestoornis 24%, stoornissen in de interactie tussen sperma en cervixslijm 15%, tubapathologie (tevens ernstige endometriose) 11% en onverklaard (waaronder lichte en milde endometriose) 30% [Evers 2002, Snick 1997].

Noot 7

Leeftijd van de vrouw

Boven de 30 jaar neemt de vruchtbaarheid snel af: op 35- en 40-jarige leeftijd is de vruchtbaarheid respectievelijk 50% en 10% van die op 25-jarige leeftijd [Van Noord-Zaadstra 1991]. Een prospectief cohortonderzoek bij paren zonder bekende vruchtbaarheidsproblemen vooraf geeft de volgende percentages van subfertiliteit: 8% bij vrouwen tussen de 19 tot 26 jaar, 13 tot 14% bij 27- tot 34-jarige vrouwen, en 18% bij vrouwen tussen 35 tot 39 jaar. Deze cijfers gelden bij een coïtusfrequentie van ten minste 2 keer per week. Bij een coïtusfrequentie van 1 maal per week zijn de percentages respectievelijk 15%, 22 tot 24% en 29% [Dunson 2004].

De leeftijd waarop de vruchtbaarheid daalt, heeft een grote spreiding. Subfertiliteit kan vooraf gaan aan een vervroegde overgang, wijzend op een gemeenschappelijke onderliggende oorzaak, waaronder genetische factoren [Kok 2003, Van Asselt 2004a, Van Asselt 2004b]. Een menopauze voor het 45e levensjaar bij de moeder kan een aanwijzing voor vervroegde verminderde vruchtbaarheid zijn. Ondanks deze aanwijzingen bestaat er geen eenvoudige test voor ovarieel veroudering en heeft de wetenschap van een vroege familiäre menopauze voorspelt geen gevolgen voor het te volgen beleid.

Noot 8

Leeftijd van de man

Een retrospectief onderzoek in de open bevolking ($n = 6188$) bij vrouwen die in random geselecteerd werden in bevolkingsregisters in Europa, laat zien dat de invloed van de leeftijd van de man op de vruchtbaarheid veel beperkter is dan de leeftijd van de vrouw [De La Rochebrochard 2003]. De invloed van de leeftijd van de man wordt relevanter bij een toenemende leeftijd van de vrouw. Wanneer de man ouder is dan 40 jaar en de vrouw is tussen de 35 tot 39 jaar, is de kans op een kind kleiner dan bij mannen jonger dan 40 jaar met een vrouw van dezelfde leeftijd (OR 3,0; 95%-BI 1,6 tot 5,9).

Noot 9

Familiaire vrouwelijke subfertiliteit

Verminderde vruchtbaarheid kan familiair voorkomen [ESHRE 2008]. Oorzaken zoals endometriose, polycysteus ovariumsyndroom, myomen en vroege menopauze worden beschouwd als complexe genetische aandoeningen. Familieonderzoeken laten zien dat deze aandoeningen vaker voorkomen bij zussen en moeders van aangedane vrouwen, maar een eenduidig overervingspatroon is (nog) niet bekend. Aangenomen wordt dat meerdere genetische variaties en mutaties verantwoordelijk zijn.

Endometriose komt 6 maal vaker voor bij eerstegraads familieleden van patiënten met endometriose dan bij vrouwen uit families zonder endometriose. Voor eerstegraads verwanten van vrouwen met myomen is dit cijfer 2,5. PCOS komt bij monozygote tweelingen 2 maal zo vaak bij beide vrouwen voor dan bij dizygote tweelingen.

De leeftijd waarop de menopauze wordt vastgesteld heeft een grote mate van overeenkomst tussen moeders en dochters. Oorzaken van een vroege menopauze zijn heterogeen en merendeels onbekend [Van Asselt 2004a]. Vrouwelijke familieleden van mannen met het fragiele-X-syndroom hebben een hogere kans op een menopauze voor het 40^e jaar.

Noot 10

Familiaire mannelijke subfertiliteit

In verscheidene onderzoeken is gekeken of subfertiliteit een familiale oorzaak heeft. Het aandeel is beperkt, maar subfertiële broers worden iets vaker gezien bij mannen met verminderde spermatogenese (OR 3,2; 95%-BI 1,6 tot 6,4) [Gianotten 2004]. De manier van overerving is niet duidelijk, waarschijnlijk zijn meerdere (genetische) factoren oorzakelijk.

Er is een aantal specifieke genetische oorzaken bekend welke mannelijke subfertiliteit veroorzaken [Ferlin 2007]. Chromosomaal is het klinefeltersyndroom het belangrijkste (10% van alle mannen met azoöspermie). Daarnaast zijn Y-deleties van belang, doordat er zich belangrijke genen voor de spermatogenese op het Y-chromosoom bevinden. De belangrijkste genmutatie die subfertiliteit veroorzaakt, is een defect in het cystischefibrosegen. Bij 60 tot 70% van de mannen met een afwezige vas deferens wordt dit defect gevonden. Vaak zijn er geen andere symptomen van cystische fibrose. Door toepassing van moderne voortplantingstechnieken is het mogelijk dat erfelijke oorzaken van mannelijke subfertiliteit worden overgedragen op de volgende generatie.

Noot 11

Kwaliteit van het semen: temperatuurverhoging

Temperatuurverhoging gaat samen met een verminderde spermatozoa [Weber 1995]. Een systematische review laat zien dat het operatief behandelen van een varicocele niet leidt tot een grotere zwangerschapskans bij subfertiële paren (8 onderzoeken; OR 1,10; 95%-CI 0,73 tot 1,68) [Evers 2008].

Noot 12

Zwangerschapswens na eerdere fertiliteitbehandeling

Het zal niet vaak voorkomen dat echtparen bij zwangerschapswens voor een tweede kind als eerste bij de huisarts zullen komen indien de vrouw eerder na fertiliteitbehandeling in de tweede lijn zwanger is geworden. Meestal zullen zij direct naar de tweede lijn gaan. Toch zijn er situaties waarin de eerste lijn een rol kan spelen. Het gebeurt bijvoorbeeld regelmatig dat vrouwen spontaan zwanger worden in het diagnostisch traject: tijdens het onderzoek wegens subfertiliteit treedt zonder enige behandeling in 21 tot 62% van de gevallen spontane zwangerschap op [Collins 1983]. In dat geval zal er bij een nieuwe zwangerschapswens ook in de tweede lijn een expectatief beleid gevoerd worden. Eventueel kan overlegd worden over het beleid met de gynaecoloog.

Noot 13

Anticonceptiva

Hormonale anticonceptiva

De zwangerschapskans na het stoppen met depotpreparaten is duidelijk verminderd: pas 24 maanden na het stoppen van de prikpil is de fertiliteit vergelijkbaar met oac/IUD-gebruiksters [Phillips 2001]. Bij vrouwen die een laaggedoseerde pil gebruikten, bleek de kans op zwangerschap gedurende de eerste drie cycli na stoppen, ondanks normale ovulatoire cycli, iets lager te zijn dan bij vrouwen die geen voorafgaande anticonceptie gebruikten [Wiegatz 2006]. Na zes maanden bleek er geen verschil meer te zijn. In een vergelijkend onderzoek bleek dat na het verwijderen van het hormoonhoudende spiraaltje hetzelfde zwangerschapspercentage werd gevonden als na het

verwijderen van een koperhoudend spiraaltje [French 2004].

Koperhoudend IUD

Er zijn bij veel artsen en patiënten nog steeds twijfels over de effecten van het koperhoudend IUD op de vruchtbaarheid. De veronderstelling dat het spiraaltje de fertiliteit zou verminderen, door een toegenomen kans op infectie of anderszins, wordt niet door onderzoeksgegevens gestaafd. Een prospectief cohortonderzoek (n = 957; in het kader van een RCT naar twee verschillende IUD's) laat zien dat bij vrouwen, die hun IUD lieten verwijderen in verband met zwangerschapswens (n = 109), de cumulatieve kans op zwangerschap na 12 maanden 86% (95%-BI 0,81 tot 0,94) en na 24 maanden 96% (95%-BI 0,93 tot 1,0) was [Hov 2007]. Dit was onafhankelijk van de pariteit, leeftijd en duur van IUD-gebruik. In de groep waarbij het IUD was verwijderd in verband met complicaties (pijn, bloedingen, expulsie, etc.) werden 94 van de 96 vrouwen zwanger (98%).

Vergelijkbare resultaten werden gevonden in een cohortonderzoek bij nullipara (n = 1071) naar de fertiliteit na verwijdering van het koperhoudend IUD in vergelijking met stoppen met oac of barrièremethoden [Doll 2001]. Na 18 maanden was 70% van de ex-oacgebruiksters bevallen, 67% van de ex-IUDgebruiksters en 76% van de ex-barrièregebruiksters.

Conclusie: voorafgaand gebruik van een koperhoudend IUD beïnvloedt de fertiliteit niet. Wel is het zo dat er bij plaatsing een klein risico is op een *pelvic inflammatory disease* (PID). Bij vrouwen met een verhoogd risico op een soa wordt daarom geadviseerd voorafgaand aan plaatsing te testen op een soa en zo nodig te behandelen voor plaatsing van het IUD.

Noot 14

PID

De kans op subfertiliteit na een PID is gebaseerd op schattingen. In een cohortonderzoek bij 1844 vrouwen werd een percentage van 16% gevonden, variërend van 13% na één PID tot 40% na drie of meer episodes [Weström 1992]. In de controlegroep van 657 vrouwen bleef 2,7% ongewenst kinderloos. Naarmate de PID ernstiger verliep, was de kans op subfertiliteit groter. Er zijn geen recentere cijfers. Een klein follow-uponderzoek bij 39 vrouwen liet minder kans op onvruchtbaarheid zien (89% van de vrouwen werd bij een gemiddelde follow-up van 125 maanden zwanger en 59% voldroeg de zwangerschap). Mogelijk was dit het gevolg van een snellere behandeling [Heinonen 2003].

Noot 15

Onderbuiksoperaties

Een ongecompliceerde appendectomie verhoogt de kans op subfertiliteit niet. Bij complicaties, zoals een ruptuurde appendix, neemt de kans op onvruchtbaarheid toe met een factor 3 tot 5 [Trimbos-Kemper 1982, Mueller 1986, Powley 1965, Puri 1984]. Ovariële cystectomie, wigsectie van het ovarium, enucleatie van myomen, keizersnede, tubachirurgie en laparotomie zijn beschreven als (mede)oorzaken van tubapathologie.

Noot 16

Endometriose

Bij vrouwen met subfertiliteit komt endometriose vaak voor: de gerapporteerde prevalentie bedraagt 20 tot 50% [Haney 1993, Olive 1993]. Bij matige tot ernstige endometriose (stadium III en IV) wordt in de richtlijn van de NVOG over onverklaarde subfertiliteit geadviseerd direct te starten met IVF-behandeling. Bij minimale en milde endometriose (stadium I en II) geeft de NVOG-richtlijn aan dat chirurgische behandeling (laparoscopische ablatie met of zonder adhaesiolysis) is te overwegen.

Noot 17

Geneesmiddelengebruik bij de vrouw

De belangrijkste farmaca in dit opzicht zijn cytostatica [Aranson 2006, Trottmann 2007]. Ook radiotherapie kan infertiliteit veroorzaken. Over de gevolgen van di-ethylstilbestrol (DES) voor de kans op conceptie zijn de meningen verdeeld [Kaufman 1986, Stolk 1982, Huikeshoven 1984, Herbst 1981, Senekjian 1988]. Bij DES-dochters kunnen door anatomische afwijkingen, al dan niet in combinatie met hormonale stoornissen, meer extra-uteriene graviditeiten, miskramen en premature bevallingen optreden. Valproïnezuur kan subfertiliteit tot gevolg hebben door hyperandrogenisme (wat anovulatie en PCOS kan veroorzaken).

Eventueel kan het boek van de Stichting Health Base (gemaakt in samenwerking met het RIVM) *Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding* gebruikt worden of bij het Teratologie Informatiecentrum (TIS) van het RIVM advies worden opgevraagd over de mogelijke schadelijke effecten van geneesmiddelen op de vruchtbaarheid. Het is aanmerkelijk dat stoffen die schadelijk zijn voor het begin van de zwangerschap ook risiekant zijn in de periode dat er zwangerschapswens is [Stichting Health Base/RIVM 2007].

Noot 18

Schadelijke stoffen op het werk

Blootstelling op het werk aan oplosmiddelen, bestrijdingsmiddelen/pesticiden, metalen en lasdampen kunnen de vruchtbaarheid verminderen [Roeleveld 2006, Sallmén 2006]. Veelgenoemde chemische stoffen zijn: dibroomchloropropan (DBCP), ethyleendibromide (EDB), sommige ethyleenglycol ethers, koolstofdioxide (CS₂), stoffen die vrijkomen bij laswerkzaamheden, lood, kwik en chroom. Verwijs naar de bedrijfsarts indien er mogelijk sprake is van blootstelling aan schadelijke stoffen. Deze kan beoordelen of er werkelijk sprake is van reprotoxische, mutagene of carcinogene stoffen. De werkgever is wettelijk verplicht de risico's van schadelijke stoffen op de vruchtbaarheid in kaart te brengen en eventueel preventieve maatregelen te nemen. Eventueel kan ook informatie worden opgevraagd bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB). Daarnaast geeft de NVAB-richtlijn Zwangerschap, post-partumperiode en werk informatie over schadelijke stoffen in de werksituatie. Het is aanmerkelijk dat stoffen die schadelijk zijn voor het begin van de zwangerschap ook risiekant zijn in de periode dat er zwangerschapswens is [Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgezondheidskunde 2007].

Noot 19

Seksuele stoornissen

Er kan sprake zijn van te vroege of juist te late zaadlossing (ejaculatio praecox en retardata) en het gevoel klaar te komen zonder dat er een zaadlossing is (retrograde ejaculatie). Onwetendheid, onervarenheid en ejaculatio ante portas kunnen redenen zijn dat intravaginaal contact niet plaatsvindt, terwijl men wel denkt gemeenschap te hebben. Hieromtrent is veel schaamte. Erectiele disfunctie komt veel voor bij mannen met subfertiliteit: in een vragenlijstonderzoek bij 206 paren met subfertiliteit en 190 fertiele paren bleek bij 24% sprake te zijn van erectiele disfunctie vergeleken met 14% van de controleparen (gemeten met de International Index of Erectile Function, IIEF) [Drosdzol 2008]. In een ander onderzoek bij 121 subfertiële paren wordt een vergelijkbaar percentage gevonden (22%) [Shindel 2008].

Noot 20

Geneesmiddelengebruik bij de man

Na chemotherapie of genitale radiotherapie treedt vaak een onherstelbare azoöspermie op. De volgende geneesmiddelen kunnen de kwaliteit van het sperma beïnvloeden: ACE-remmers, tricyclische antidepressiva, anti-epileptica (carbamazepine, oxcarbazepine, valproïnezuur), calciumantagonisten, spironolacton, hormonale

preparaten (androgenen, waaronder anabole steroïden, antiandrogenen, progestagenen en oestrogenen) en sulfalazine (hierbij kan sulfasalazine eventueel vervangen worden door mesalazine). Bij het bestaan van een verminderde kwaliteit van het sperma moet overwogen worden bovenstaande geneesmiddelen te staken. Van gebruik van anabole steroïden is bekend dat na staken binnen 4 maanden de kwaliteit van het sperma veelal weer normaal is (alle 11 mannen uit een groep van 41 mannen die steroïden gebruikten, die meer dan 4 maanden gestopt waren met het gebruik van anabole steroïden, hadden normale spermameters) [Knuth 1989].

Noot 21

Lichamelijk onderzoek van de vrouw

Een afwijkende lichaamsbouw en afwijkingen in de secundaire geslachtsontwikkeling kunnen wijzen op aanleg- of functiestoornissen van de tractus genitalis [Heineman 2004]. De meest voorkomende oorzaak is het turnersyndroom (naast een korte lengte zijn typische turnerstigmata een korte brede nek, een schildvormige thorax en cubiti valgi). Hirsutisme, overgewicht en acne kunnen wijzen op het polycysteusovariumsyndroom. Littekens op de buikwand kunnen wijzen op buikoperaties (met als mogelijk gevolg adhesies).

Bij het lichamelijk onderzoek kunnen aangeboren anatomische stoornissen gevonden worden, zoals een fusie van de labia en septa in de vagina. Verder kunnen verworven stoornissen gevonden worden, zoals een uterus myomatosis en endometriose (zich uitend in een blauw doorschinerende zwelling in de achterste fornix, een adnexitumor naast de uterus die evenals de uterus slecht mobil is, en pijnlijke, knobbelige verdikte ligamenta sacro-uterina). Wanneer het inwendig onderzoek erg pijnlijk of niet mogelijk is, kan dit wijzen op endometriose of vaginisme.

Noot 22

Overgewicht en ondergewicht

Een overzichtartikel naar overgewicht en subfertiliteit laat zien dat uit verschillende patiëntcontrole- en cohortonderzoeken blijkt dat overgewicht de fertiliteit vermindert [Kuchenbecker 2006]. De duidelijkste oorzaak van subfertiliteit bij overgewicht is anovulatie. Ook heeft overgewicht invloed op de zwangerschapskans bij subfertiele vrouwen die wel ovulaties hebben. Het blijkt dat boven een BMI van 29 iedere stijging van de BMI met één punt een verminderde kans op zwangerschap geeft van 4% (HR 0,96; 95%-BI 0,91 tot 0,99) [Van der Steeg 2008]. Ook ondergewicht kan de vruchtbaarheid verminderen. In een casuscontroleonderzoek op basis van de Nurses Health Study werd een U-vormige relatie tussen BMI en een verminderde vruchtbaarheid gevonden. BMI < 20 of > 24 geeft meer kans op subfertiliteit. Sportbeoefening lijkt de kans op subfertiliteit te verminderen [Rich-Edwards 2002].

Noot 23

Spermaonderzoek

In de vorige versie van de standaard werd aangegeven dat het spermaonderzoek ook in de eigen praktijk kon plaatsvinden. Het beoordelen van de kwaliteit van het semen is echter niet eenvoudig: ook bij uitvoering in het laboratorium bestaat er aanzienlijke inter- en intratestvariatie, vooral

samenhangend met verschillen in expertise bij de uitvoerende onderzoekers. Wanneer spermaonderzoek wordt uitgevoerd in de huisartsenpraktijk, zal daarom altijd een bevestiging van het resultaat door middel van een laboratoriumbeoordeling plaats moeten vinden. Aangezien beoordeling van het semen tegenwoordig door alle huisartsenlaboratoria uitgevoerd kan worden, wordt aanbevolen dit niet meer in de eigen praktijk te doen.

Tot nog toe werden de WHO-criteria gebruikt ter definiëring van mannelijke subfertiliteit. Probleem is evenwel dat de validering van de WHO-criteria gebrekkig is en de interpretatie van de vijf gedeeltelijk met elkaar samenhangende variabelen lastig is.

In het prospectieve cohortonderzoek naar de validiteit van het prognostisch model (zie noot 3) is nagegaan wat de voorspellende waarde is van de uitkomsten van de semenanalyse voor de kans op een spontane zwangerschap [Van der Steeg 2007]. De uitkomsten daarvan zijn samengevat in tabel 4.

In het prognostisch model blijkt het percentage progressief bewegende spermatozoa de belangrijkste prognostische betekenis te hebben, en blijken de andere semenparameters niet bij te dragen aan de kans op zwangerschap. Daarom wordt geadviseerd niet sec te verwijzen op grond van slechte semenparameters, maar het percentage progressief bewegende spermatozoa te gebruiken in het prognostisch model en alleen te verwijzen naar de tweede lijn bij een lage zwangerschapskans. Daarnaast dient verwezen te worden bij een VCM < 3 x 10⁶ (gezien het feit dat het prognostisch model bij deze paren niet geldig is). Bij afwijkende andere semenparameters hoeft niet verwezen te worden. Eventueel kan bij sterk afwijkende semenparameters overlegd worden met een gynaecoloog.

Noot 24

Chlamydia-antistofiter (CAT)

Er bestaan veel serologische tests voor het aantonen van antistoffen tegen chlamydia. Micro-immunofluorescentie (MIF) is de gouden standaard. Naast MIF-tests zijn ook enzym-immunoassays in gebruik om in het verleden doorgemaakte chlamydia-infecties serologisch aan te tonen. Aan deze laatste tests wordt in de meeste Nederlandse laboratoria de voorkeur gegeven (MIF-tests zijn erg arbeidsintensief en erg subjectief bij het aflezen). De test wordt in het serum verricht. De afkapwaarde verschilt per gebruikte test en per laboratorium. De sensitiviteit en positief voorspellende waarde (PVW) van de CAT in de tweede lijn voor het vaststellen van tweezijdige tubapathologie vergeleken met laparoscopie als gouden standaard zijn betrekkelijk laag (MIF: sensitiviteit 47 tot 71%, PVW 35 tot 65%; ELISA: sensitiviteit 37 tot 55%, PVW 29 tot 45%) [Land 2003]. De test is dus niet goed in staat om tubapathologie aan te tonen. Bij vrouwen met een positieve CAT dient daarom aanvullende diagnostiek (hysterosalpingografie of laparoscopie) gedaan te worden om tubapathologie aan te tonen. De specificiteit en negatief voorspellende waarde (NVW) zijn goed (MIF: specificiteit 74 tot 95%, NVW 90 tot 93%; ELISA: specificiteit 77 tot 87%, NVW 88 tot 91%); de kans dat een vrouw met een negatieve CAT géén tubapathologie heeft is groot. Over de diagnostische

waarde van een verhoogde CAT in de eerste lijn is niets bekend.

Noot 25

Postcoïtumtest

In de standaard uit 1998 werd de postcoïtumtest als facultatieve test in de standaard opgenomen die in plaats van het spermaonderzoek in de eigen praktijk kon worden uitgevoerd.

Onderzoek naar de diagnostische waarde van de postcoïtumtest in de tweede lijn geeft wisselende uitkomsten [Hull 1982, Oei 1996, Snick 1997, Glazener 1987]. In het prognostisch model, gevalideerd door Van der Steeg in een door de huisarts of op eigen initiatief verwezen populatie, bleek de PCT een onafhankelijke voorspeller van de zwangerschapskans te zijn (bij een positieve PCT is de zwangerschapskans 7 tot 8% hoger vergeleken met de situatie waarin de PCT niet gedaan wordt). Onderzoek naar de waarde van de PCT in de eerste lijn is niet voorhanden: naar verwachting zullen de testeigenschappen in de eerste lijn minder goed zijn dan in de tweede lijn. Een praktisch probleem is met name de timing van de test. Bij onvoldoende timing kan ten onrechte een vals-negatieve testuitslag worden verkregen. Een negatieve PCT heeft daarom weinig waarde. In dat geval zal de PCT in de tweede lijn onder echoscopische visualisatie van de eirijping herhaald moeten worden.

Destijds is de test als facultatieve optie opgenomen in de standaard, omdat de test technisch niet ingewikkeld is en omdat de PCT al tientallen jaren tot het standaardonderzoek in de tweede lijn behoort. In de afgelopen tien jaar is echter gebleken dat deze test in de eerste lijn nauwelijks wordt toegepast. Omdat de test zeer zelden in de eerste lijn wordt uitgevoerd, en omdat de test naar verwachting in de eerste lijn minder goede testeigenschappen heeft, is besloten de test in de huidige versie van de standaard niet meer op te nemen.

Noot 26

Aanvullend laboratoriumonderzoek

Routinematig bepalen van de schildklierfunctie is niet zinvol. Alleen als er ook andere klachten zijn die kunnen wijzen op een schildklierfunctiestoornis, kan overwogen worden de schildklierfunctie te bepalen.

Bepaling van FSH bij de man om obstructieve van niet-obstructieve oorzaken van azoospermie te onderscheiden heeft voor het beleid in de huisartsenpraktijk geen consequenties. Voor FSH-bepaling bij vrouwen ouder dan 35 jaar om de kans op een eventuele vroege menopauze te beoordelen, bestaan nog geen eenduidige richtlijnen. Het wordt daarom niet aanbevolen.

Noot 27

Expectatief beleid in de eerste lijn versus verwijzing naar de tweede lijn

Een gerandomiseerd Nederlands onderzoek bij 253 paren met onverkleerde subfertiliteit (gemiddelde duur subfertiliteit 2 jaar) met een zwangerschapskans van 30 tot 40% laat zien dat de kans op een doorgaande zwangerschap bij een expectatief beleid even groot is als bij IUI met ovariële hyperstimulatie (27% versus 23%; RR 0,85; 95%-BI 0,63 tot 1,1) [Steures 2008].

Een Nederlands cohortonderzoek bij 1391 paren, verwezen door de huisarts wegens subfertiliteit (gemiddelde duur subfertiliteit 15 maanden) die 5 jaar vervolgd werden, laat zien dat 72% van de vrouwen gedurende de follow-up een doorgaande zwangerschap had [Brandes 2009]. Vrouwen met een zwangerschapskans > 40% (45%) kregen een expectatief beleid, bijna eenderde van de paren werd gedurende het traject behandeld met ovulatie-inductie en eenderde met IUI, 25% startte met IVF-behandeling. Bijna de helft (46%) zwangerschappen ontstond spontaan. De bijdrage van IVF was relatief klein: 15% van de zwangerschappen waren het resultaat van IVF-behandeling (van de paren die startten met IVF had 60% een doorgaande zwangerschap).

Tabel 4 Relaties tussen semenparameters en zwangerschapskans.

	normaal	kans op zwangerschap
Volumen	> 2 ml	geleidelijk afnemend indien ≤ 2 ml
Concentratie	> 40 x 10 ⁶ /ml	geleidelijk afnemend indien ≤ 40 x 10 ⁶ /ml
VCM*	lineair gecorreleerd met kans op zwangerschap (minder motiel, minder kans)	
Morfologie	> 20%	geleidelijk afnemend indien ≤ 20%
Totaal aantal spermatozoa	> 200 x 10 ⁶	geleidelijk afnemend indien ≤ 200 x 10 ⁶

* VCM (volume x concentratie x percentage progressief bewegende spermatozoa)

Beide onderzoeken ondersteunen een expectatief beleid gedurende 6 tot 12 maanden in de eerste lijn.

Noot 28

Zwangerschapskans bij een zwangerschapswens korter dan twaalf maanden

De percentages zoals vermeld in de hoofdstek zijn afkomstig uit leerboeken obstetrie/gynaecologie en worden ook in het algemeen door gynaecologen gebruikt voor de voorlichting [Heineman 2004].

Er zijn enkele onderzoeken die deze percentages ondersteunen. Een prospectief observationeel onderzoek gedurende 12 maanden bij 200 paren die een kindwens hadden, laat zien dat na respectievelijk 1, 3, 6 en 12 maanden 30, 58, 73 en 82% van de vrouwen zwanger is [Zinaman 1996]. In dit onderzoek werden de paren voorgelicht over timing van de coïtus. Vergelijkbare onderzoeken met kleinere aantallen patiënten laten vergelijkbare cijfers zien [Wilcox 1988, Hilgers 1992].

Een recentere onderzoek bij 346 paren laat nog hogere percentages zien: na 1, 2, 3, 6 en 12 maanden waren respectievelijk 38, 68, 81 en 92% van de vrouwen zwanger [Gnoth 2003]. Kanttekening bij dit onderzoek is wel dat alleen cycli waarbij minimaal 1 coïtus had plaatsgevonden in de vruchtbare periode waren meegenomen.

Noot 29

Timing van de coïtus

De meest fertiele periode in de menstruele cyclus is de periode 5 tot 6 dagen voorafgaand aan de ovulatie [Wilcox 1995]. Bij een reguliere cyclus van 28 dagen vindt de eisprong ongeveer op dag 14 na de eerste dag van de voorafgaande menstruatie plaats en is de meest vruchtbare periode daarom dag 8 tot 14 van de cyclus. Bij een reguliere cyclus langer dan 28 dagen verschuift de ovulatie en daarmee de vruchtbare periode in de tijd naar achter met het aantal dagen dat de cyclus langer duurt (bij een normale cyclus van 35 dagen valt de vruchtbare periode dus tussen de 15^e en de 21^e dag). Bij een irreguliere cyclus is de vruchtbare periode niet goed aan te geven [Wilcox 2000]. Bij een coïtusfrequentie van 2 maal per week vindt er in de fertiele periode zeker 1 à 2 maal een coïtus plaats en is er dus veel kans op conceptie [Stanford 2002, Agarwal 1994].

Is deze frequentie om de een of andere reden niet haalbaar, dan kan het soms nuttig zijn adviezen te geven met betrekking tot het timen van de coïtus, al wordt hier wisselend over gedacht [Agarwal 1994, Snick 2005]. Voor het timen van coïtus bestaan diverse methoden. Zij lopen uiteen wat betreft de nauwkeurigheid van het bepalen van de fertiele periode.

- **Beoordelen vaginale cervixslijm:** weinig kosten, enige training nodig ter onderscheiding verschillende cervixslijmtypes, moeilijker beoordeling bij fysiologisch veel fluor. In een prospectief cohortonderzoek bij 197 vrouwen in een centrum voor natuurlijke geboorteplanning bleek de kans op zwangerschap bij coïtus bij het meest ongunstige type cervixslijm (afwezigheid of nauwelijks cervixslijm) 0,3% (95%-BI 0,06 tot 0,88) en bij het meest gunstige type (draderig, helder) 29% (95%-BI 21 tot 37%) [Scarpa 2006]. In een vergelijkbaar onderzoek bij 782 vrouwen bleek de kans op conceptie bij een coïtus in de fertiele periode bij een gunstig type cervixslijm \geq 17% vergeleken met \leq 13% bij een ongunstig type cervixslijm [Bigelow 2004].
- **Basaletemperatuurcurve (BTC):** weinig kosten, enige uitleg nodig, discipline nodig bij uitvoeren, beïnvloedbaar door infecties, variatie dagritme, etc. In vergelijking met ovulatiedetectie per echografie liet de BTC bij een spontane cyclus bij 101 subfertiele vrouwen een sensitiviteit zien van 0,77, een specificiteit van 0,33, een positief en negatief voorspellende waarde van respectievelijk 94% en 10%. Een normale,

bifasische curve maakt ovulatie zeer waarschijnlijk, echter het moment van ovulatie is hiermee niet goed te voorspellen (de stijging van de basaletemperatuurcurve vindt plaats van 8 dagen voor tot 4 dagen na de ovulatie) [Guermendi 2001]. Daarnaast worden potentieel vruchtbare dagen gemist, gezien de grootste kans op conceptie bestaat in de periode 5 tot 6 dagen voor stijging van de temperatuur in de BTC tot 1 dag erna.

- **Urinetests op basis van LH:** erg betrouwbaar met betrekking tot het voorspellen van de ovulatie. Sensitiviteit was 1,00, specificiteit 0,25, positief en negatief voorspellende waarde respectievelijk 0,97 en 1,00 in vergelijking met ovulatiedetectie per echografie [Guermendi 2001]. Echter deze test wordt pas 1 tot 2 dagen voor de ovulatie positief (want dan treedt de LH-piek pas op in het bloed; ongeveer 12 uur later wordt deze zichtbaar in de urine), waardoor potentieel vruchtbare dagen gemist worden [Tanabe 2001, Eichner 2004].
- **Urinetests op basis van LH en oestradiol:** deze tests combineren de concentratie LH en oestradiol in de urine met een 'kalender' van de laatste cycli (door de vrouw zelf opgegeven). Dagen worden aangegeven als 'laag', 'hoog', en 'piek', refererend aan de mate van vruchtbaarheid. In een prospectief onderzoek bij 53 gezonde vrouwen (149 cycli) werd in 91% van de cycli de ovulatie ontdekt gedurende de twee dagen van piekvruchtbaarheid [Behre 2000]. Dit komt door de combinatie van LH-detectie met oestradioldetectie. Het oestradiol stijgt namelijk enkele dagen voor de LH-piek en markeert dus beter de potentieel vruchtbare periode. De test is alleen te gebruiken bij vrouwen met een cyclusduur van 21 tot 42 dagen, maar kan een aanwinst zijn als regelmatige coïtus niet te realiseren is [Robinson 2007]. De kosten van de test zijn relatief hoog. In Nederland zijn dergelijke tests alleen via internet verkrijgbaar. Wel verkrijgbaar zijn tests die de urineconcentratie van LH en oestradiol meten bedoeld voor anticonceptie. Deze tests worden soms ook door vrouwen gebruikt voor timing van de coïtus.

Conclusie: zowel beoordeling van de fluor als LH-tests kunnen worden gebruikt voor het timen van de coïtus. De plaats van LH-oestradioltests is voornamelijk onduidelijk. Gebruik van de basaletemperatuurcurve voor het timen van de ovulatie wordt niet aanbevolen.

Noot 30

Basaletemperatuurcurve

Om de ovulatie en de vruchtbare periode aanschouwelijk te maken, kan de basaletemperatuurcurve (BTC) worden geregistreerd. De vrouw wordt geïnstrueerd elke ochtend voor het opstaan de temperatuur rectaal te meten; zo nodig wordt een BTC-formulier en een instructieboekje meegegeven. Een normale, bifasische curve (stijging met ten minste 0,3 °C gedurende 12 dagen of meer) maakt ovulatie zeer waarschijnlijk; de temperatuurstijging is het gevolg van een progesteronstijging. De temperatuur is afhankelijk van het corpus luteum, maar wordt ook beïnvloed door factoren als emoties, virale ziekten, wisselend dagritme [Billings 1972]. Bij een niet goed te interpreteren of niet-bifasische BTC kan de registratie herhaald worden gedurende één of twee cycli.

Noot 31

Roken

Het negatieve effect van roken op de vruchtbaarheid van de vrouw is vaak onderzocht [Wilks 2004]. In een meta-analyse waarin 12 onderzoeken werden geïncludeerd werd een OR berekend voor subfertiliteit van 1,6 (95%-BI 1,34 tot 1,91) bij 10.928 rokende en 19.179 niet-rokende vrouwen [Augood 1998]. De auteurs geven hierbij wel aan dat er sprake is van heterogeniteit. Mogelijke confounders kunnen zijn: de definitie van subfertiliteit, de validiteit van zelfrapportage van roken,

selectie van participanten en exclusie van ongeplande zwangerschappen. Een groot dwarsdoorsnedeonderzoek bij 8559 paren met kinderen verschenen na de meta-analyse met de duur tot aan conceptie als eindpunt liet ook een dergelijke trend zien: zowel actief als passief roken geeft een langere duur tot aan conceptie [Hull 2000]. In dit onderzoek werd ook bij paren waarvan alleen de man (zwaar) rookt (\geq 20 sigaretten per dag) een langere duur tot aan conceptie gevonden. Hierbij is het echter onduidelijk of dit het gevolg is van een verminderde vruchtbaarheid bij de man door het roken of dat dit een indirect effect is doordat de vruchtbaarheid van de vrouw verminderd is door het passief roken. Het lijkt erop dat roken mannelijke subfertiliteit niet kan verklaren. Er is wel een negatieve invloed van roken op de kwaliteit van het semen [Ramlau-Hansen 2007, Hassa 2006, Pasqualotto 2006]. **Conclusie:** bij vrouwen lijkt roken de vruchtbaarheid te verminderen. Bij mannen is er een associatie tussen roken en verminderde semenkwaliteit.

Roken beïnvloedt niet alleen de zwangerschapskans, maar verhoogt ook het risico op miskramen en een EUG [Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006]. Daarnaast is ook de kans op succes bij IVF kleiner bij rokers. Bovendien is roken geassocieerd met een laag geboortegewicht en vroegdoof. De Gezondheidsraad adviseert daarom paren, zowel mannen als vrouwen, te stoppen met roken [Gezondheidsraad 2007].

Noot 32

Alcohol

In een prospectief onderzoek onder 7393 Zweedse vrouwen werd een relatief risico op subfertiliteit van 1,58 (95%-BI 1,07 tot 2,34) gevonden bij vrouwen die een hoge consumptie ($>$ 14 eenheden/week) rapporteerden ten opzichte van vrouwen die een matige consumptie (5 tot 14 eenheden/week) rapporteerden [Eggert 2004]. In een Deens prospectief onderzoek onder 7760 vrouwen werd geen relatie gevonden tussen alcoholgebruik en onvruchtbaarheid bij vrouwen onder de 30 jaar. Bij vrouwen boven de 30 jaar werd een relatief risico gevonden van 2,26 (95%-BI 1,19 tot 4,32) op onvruchtbaarheid bij het gebruik van meer dan 7 eenheden alcohol/week vergeleken met vrouwen die minder dan 1 eenheid alcohol/week gebruikten [Tolstrup 2003]. Een belangrijke beperking van beide bovenstaande onderzoeken is dat niet voor confounders als roken en andere leefstijlfactoren en PID/chlamydia-infectie kon worden gecorrigeerd.

Conclusie: het is niet overtuigend aangetoond dat sociaal alcoholgebruik de vruchtbaarheid van de vrouw vermindert.

Bij de man geeft alcoholgebruik erectiestoornissen en libidoverlies. Het effect op de kwaliteit van het semen is minder duidelijk. Een overzichtartikel van negen onderzoeken naar het effect van alcoholgebruik bij mannen op de kwaliteit van het semen laat slechts bij drie van de negen onderzoeken een (wisselend) effect op verschillende semenparameters zien [Marinelli 2004]. In één van de onderzoeken was de kwaliteit van het sperma beter bij mannen met matig alcoholgebruik, vergeleken met mannen die geen alcohol gebruikten. De onderzoeken waren van matige kwaliteit: alcohol werd vaak als secundaire uitkomstmaat meegenomen en er werd onvoldoende gecorrigeerd voor confounders als roken. Er werden nauwelijks personen met overmatig alcoholgebruik geïncludeerd. Geconcludeerd kan worden dat er bij mannen niet aangetoond is dat sociaal alcoholgebruik de kwaliteit van het semen negatief beïnvloedt.

Noot 33

Drugs

Bij mannen leidt het gebruik van cannabis tot een verminderde zaadcelconcentratie en motiliteit van het sperma [Nudell 2002]. Opiaten verlagen het libido door een direct remmend effect

op de hypothalamus. Cocaïne en amfetamines hebben invloed op de seksuele functies, zowel stimulerend (priapisme) als negatief (erectiestoornissen).

Een negatief effect van drugsgebruik op de vruchtbaarheid van vrouwen is niet duidelijk aangetoond. Oudere onderzoeken van matige kwaliteit geven tegenstrijdige resultaten: enerzijds wordt een vergroot risico op onvruchtbaarheid bij vrouwen die marihuana gebruiken gerapporteerd, anderzijds was de tijd tot aan conceptie bij marihuana gebruikende vrouwen juist korter [Mueller 1990, Joesoef 1993]. Cocaïnegebruik gaf in deze onderzoeken vergelijkbare resultaten.

Noot 34

Afvallen en bewegen bij overgewicht

Hoewel duidelijk is dat overgewicht geassocieerd is met een verminderde kans op zwangerschap, is het bewijs dat afvallen of bewegen de kans op zwangerschap verhoogt nog niet goed onderbouwd. Momenteel worden daar onderzoeken naar verricht. Kleinere onderzoeken zijn veelbelovend. In een prospectief niet-gerandomiseerd onderzoek van anovulatoire vrouwen (n = 18), clomifeenresistent, met minimaal twee jaar durende subfertiliteit werden twaalf van de dertien vrouwen die het interventieprogramma voltooiden ovulatoir en werden elf vrouwen zwanger na een interventie bestaande uit een dieet en een beweegprogramma [Clark 1995]. In de controlegroep (de uitvallers, n = 5) werd niemand ovulatoir. Interventieonderzoeken bij vrouwen met ovulaties zijn niet verricht.

Noot 35

Preconceptionele leefstijladviezen

Het betreft hier onder andere adviezen over het gebruik van vitamines (foliumzuur, vitamine A, vitamine D), geneesmiddelen die mogelijk schadelijk zijn voor de zwangerschap (antidepressiva, ACE-remmers, roken, infectieziekten (vaccinatie tegen rubella), arbeidsomstandigheden en psychosociale problemen [De Jonge 2008].

Noot 36

Ovulatie-inductie

Bij paren met een onverklaarde subfertiliteit verhoogt ovulatie-inductie de kans op een zwangerschap niet [Bhattacharya 2008]. De NVOG-richtlijn Anovulatie en kinderwens beveelt behandeling met clomifeencitraat wel aan bij vrouwen met anovulatie en een normale FSH- en oestradiolspiegel (dit zijn vaak vrouwen met PCOS) [NVOG 2004b]. In dit geval wordt gedurende 5 dagen per cyclus clomifeencitraat 50 tot 150 mg/dag gegeven. Bij ovulatie wordt maximaal 6 tot 12 cycli behandeld. Ongeveer 60 tot 85% van de vrouwen wordt bij behandeling met clomifeen regelmatig ovulatoir. Bij vrouwen die ovulatoir worden onder behandeling met clomifeencitraat wordt 6 tot 12 cycli behandeld; 30 tot 40% van de vrouwen wordt zwanger. Er bestaat een verhoogd risico op meerlingzwangerschap (8% van de zwangerschappen). Bijwerkingen die onder andere met het gebruik van clomifeencitraat gepaard kunnen gaan, zijn visusklachten, duizeligheid en hoofdpijn. Gezien de beperkte indicatie en de geringe ervaring met clomifeen in de eerste lijn wordt toepassing van clomifeencitraat in de eerste lijn afgeraden.

Noot 37

Invloed van fertiliteitbehandelingen op het werk

Behandeling van subfertiliteit in de tweede lijn kan door frequent ziekenhuisbezoek een aanzienlijk ziekteverzuim en verlies van arbeidproductiviteit geven. In een Nederlands onderzoek bleek per vrouw het arbeidsverzuim voor een eerste IVF-behandeling gemiddeld 33 uur en het productiviteitsverlies 596 euro te zijn [Bouwman 2008]. Arbeidsrechtelijk is er geen sprake van

ziekte. Het lijkt echter redelijk om de vrouw bij een IVF-behandeling op de dag van punctie en de dag van embryo terugplaatsing als niet-arbeidsgeschikt te beschouwen [Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde 2007]. Openheid naar collega's en werkgever kan steun bieden. Tevens kan er dan gekeken worden naar aanpassing van werktijden en werkzaamheden. Een open communicatie met de werkgever is helaas niet altijd mogelijk.

De huisarts kan het paar wijzen op de mogelijkheid gebruik te maken van het arbeidsomstandigheden sprekkur van de bedrijfsarts. De bedrijfsarts kan hierbij als onafhankelijk intermediair in het gesprek tussen werknemer en werkgever een rol vervullen.

Noot 38

Tubachirurgie

Zwangerschapskansen bij tubachirurgie zijn zeer wisselend en afhankelijk van onder andere preoperatieve selectie, ernst van de tubaire schade, leeftijd van de vrouw en duur van de subfertiliteit [NVOG 2005]. Wanneer een selectie plaatsvindt van de meest gunstige gevallen, worden na salpingostomie zwangerschapspercentages van 40 tot 60% bereikt. Ernstige tubapathologie vormt gezien de zeer geringe kans op zwangerschap een contra-indicatie voor operatie. Bij milde en matige tubapathologie moet een afweging plaats vinden tussen microchirurgische behandeling (eventueel laparoscopisch uitgevoerd) en in vitro fertilisatie (IVF). Resultaat van tubachirurgie in de vorm van zwangerschap kan tot ongeveer 2 jaar na operatie worden verwacht (90% binnen 15 maanden). Mede in verband hiermee wordt in het algemeen een leeftijdsgrens van 38 tot 40 jaar gehanteerd. Tubachirurgie geeft een verhoogd risico op een extra-uteriene graviditeit (gemiddeld 2 tot 8%, afhankelijk van het type operatie).

Noot 39

Intra-uteriene inseminatie

Parren met onverklaarde subfertiliteit alsmede paren met relatief onverklaarde subfertiliteit op basis van een verminderde kwaliteit van het sperma bij wie de kans op spontane zwangerschap minder is dan 30 procent of bij wie ook na een verlengde periode van proberen spontane zwangerschap uitblijft, komen in eerste instantie in aanmerking voor intra-uteriene inseminatie (IUI). Alleen indien de vrouw 38 jaar of ouder is, wordt direct IVF aangeboden. Bij een IUI-cyclus wordt semen opgewerkt in een laboratorium en worden motiele spermatozoa geconcentreerd in een klein volume dat op een goed gekozen ogenblik rechtstreeks in de uterus wordt gespoten.

IUI wordt met en zonder ovariële hyperstimulatie toegepast. IUI met milde stimulatie is iets effectiever dan IUI zonder stimulatie [Verhulst 2006]. Nadeel van stimulatie is het risico op het ontstaan van het hyperstimulatiesyndroom en meerlingzwangerschappen. Beide methoden worden toegepast.

In een retrospectief onderzoek bij 64% van de Nederlandse ziekenhuizen bleek het percentage doorgaande zwangerschappen per cyclus over 2003 7,4% te zijn, waarvan 9,5% meerlingzwangerschappen [Steures 2007].

Noot 40

IVF

Parren bij wie er bij de vrouw sprake is van dubbelzijdige tubapathologie, paren bij wie IUI na 4 cycli met stimulatie of 6 cycli zonder stimulatie zonder resultaat blijft, en paren van wie de vrouw 38 jaar of ouder is, komen in aanmerking voor IVF. Bij vrouwen ouder dan 41 jaar is men, gezien de lage kans op zwangerschap, terughoudend met behandeling; de bovengrens voor behandeling ligt bij 45 jaar.

Op www.nvog.nl zijn de IVF-resultaten van de

Nederlandse IVF-centra vanaf 1996 te zien. In deze registratie is gekozen voor het percentage doorgaande zwangerschappen per gestarte cyclus [NVOG 2007]. De afgelopen 5 jaar lag het percentage doorgaande zwangerschappen tussen de 19 en 21%. In een Nederlands longitudinaal onderzoek onder 1.456 paren die IVF/ICSI kregen in de periode 1996 tot 2000 was na 3 jaar het cumulatieve geboortepercentage 59,1% [Witsenburg 2005].

Noot 41

ICSI

Intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) is een variant van IVF, waarbij één zaadcel in de eicel wordt geïnjecteerd [Kremer 2008]. Het zaad kan bij oligospermie worden geïsoleerd uit het ejaculaat en bij azoospermie chirurgisch worden verkregen uit de epididymis (via een open microchirurgische procedure, MESA of via punctie, PESA) of testis (TESE). Aanvankelijk was er onduidelijkheid over een mogelijk verhoogde kans op de aanwezigheid van chromosomale afwijkingen bij mannen met oligo- of azoospermie en de kans op aangeboren afwijkingen bij de nakomelingen bij de toepassing van ICSI. In Nederland is daarom in 1996 de klinische toepassing van ICSI met chirurgisch verkregen sperma stopgezet. Nadat verschillende buitenlandse onderzoeken verschenen met geruststellende resultaten over de gezondheid van kinderen geboren na behandeling met ICSI, is ICSI met chirurgisch verkregen zaad (MESA, PESA en TESE) in onderzoeksverband weer toegestaan.

Noot 42

Emotionele spanningen

De emotionele impact van subfertiliteit, met name van IVF, bij vrouwen is groot [Verhaak 2007]. Bij mannen is dit onduidelijk. Een vragenlijstonderzoek (The Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD), gebaseerd op de DSM-IV) bij 545 paren die behandeld werden voor subfertiliteit laat zien dat bij 11% van de vrouwen en 5% van de mannen sprake is van een ernstige depressie en bij 15% van de vrouwen en 5% van de mannen van een angststoornis [Volgsten 2008]. In een prospectief cohortonderzoek bij 384 paren die IVF-behandeling ondergingen, bleek 17% van de paren het traject niet af te maken. De belangrijkste reden die hiervoor opgegeven werd, was de hoge psychische en fysieke belasting (bij 28% van de paren) [Verberg 2008]. Vrouwen met pre-existente psychologische problematiek stoppen eerder met IVF-behandeling [Smeenk 2004]. Vrouwen met psychologische klachten hebben meer verzuim van het werk [Bouwman 2008]. Bij het FIOM is veel ervaring met de begeleiding van paren die uitbehandeld zijn voor vruchtbaarheidsproblemen.

Noot 43

Adoptie

Het is zinvol om met het paar in een vroeg stadium de mogelijkheid van adoptie te bespreken. Het adoptietraject is erg lang (3 tot 6 jaar) en er worden verschillende eisen aan het paar gesteld door adoptie-instellingen. Zo mag de leeftijd van de aspirant-adoptieouder niet hoger dan 41 jaar zijn en mag het verschil in leeftijd tussen de ouders en het adoptiekind meestal niet meer dan 40 jaar zijn. Gewoonlijk is een eis dat de medische behandeling is afgesloten voordat een adoptieprocedure gestart kan worden. Het is ook mogelijk om als individu een adoptieprocedure te starten. Het is bij het ter sprake brengen van adoptie belangrijk te realiseren dat adoptie niet voor alle paren een alternatief is voor het krijgen van een biologisch eigen kind.

Literatuur

- Agarwal SK, Haney AF. Does recommending timed intercourse really help the infertile couple? *Obstet Gynecol* 1994;84:307-10.
- Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th e.d. Amsterdam: Elsevier, 2006.
- Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13:1532-9.
- Behre HM, Kuhlage J, Gassner C, Sonntag B, Schem C, Schneider HP, et al. Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements. *Hum Reprod* 2000;15:2478-82.
- Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a716.
- Bigelow JL, Dunson DB, Stanford JB, Ecochard R, Gnath C, Colombo B. Mucus observations in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse. *Hum Reprod* 2004;19:889-92.
- Billings EL, Brown JB, Billings JJ, Burger HG. Symptoms and hormonal changes accompanying ovulation. *Lancet* 1972;1:282-4.
- Bouwmans CAM, Lintsen BAME, Al M, Verhaak CM, Eijkemans RJC, Habbema JD, et al. Absence from work and emotional stress in women undergoing IVF or ICSI: an analysis of IVF-related absence from work in women and the contribution of general and emotional factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1169-75.
- Brandes M, Hamilton CJ, De Bruin JP, Nelen WL, Kremer JA. The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort. *Hum Reprod* 2010;25:118-26.
- Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10:2705-12.
- Collins JA, Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *N Engl J Med* 1983;309:1201-6.
- Collins JA, Burrows EA, Willan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertility and Sterility* 1995;22.
- De Jonge A, Flikweert S. Preconceptionele leefstijladviesing: voorbereiding op nieuw leven. *Bijblijven* 2008;24:8-15.
- De La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age ≥ 40 years: an important risk factor for infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:901-5.
- Doll H, Vessey M, Painter R. Return of fertility in nulliparous women after discontinuation of the intrauterine device: comparison with women discontinuing other methods of contraception. *BJOG* 2001;108:304-14.
- Drosdzol A, Skrzypulec V. Quality of life and sexual functioning of Polish infertile couples. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13:271-81.
- Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 2004;103:51-6.
- Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril* 2004;81:379-83.
- Eichner SF, Timpe EM. Urinary-based ovulation and pregnancy: point-of-care testing. *Ann Pharmacother* 2004;38:325-31.
- Eimers JM, Te Velde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CWN, Habbema JDF. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertility and Sterility* 1994;44.
- ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod Update* 2008;14:293-307.
- Evers JL. Female subfertility. *Lancet* 2002;360:151-9.
- Evers JH, Collins J, Clarke J. Surgery or embolisation for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000479.
- Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online* 2007;14:734-45.
- French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001776.
- Gezondheidsraad. Preconceptiezorg: voor een goed begin; publicatienr. 2007/19. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007.
- Gianotten J, Westerveld GH, Leschot NJ, Tanck MWT, Lilford RJ, Lombardi MP, et al. Familial clustering of impaired spermatogenesis: no evidence for a common genetic inheritance pattern. *Hum Reprod* 2004;19:71-6.
- Glazener CM, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Hinton RA, Kelly NJ, et al. The value of artificial insemination with husband's semen in infertility due to failure of postcoital sperm-mucus penetration - controlled trial of treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:774-8.
- Gnath C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003;18:1959-66.
- Guermandi E, Vegetti W, Bianchi MM, Uglietti A, Ragni G, Crosignani P. Reliability of ovulation tests in infertile women. *Obstet Gynecol* 2001;97:92-6.
- Haney AF. Endometriosis-associated infertility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:791-812.
- Hassa H, Yildirim A, Can C, Turgut M, Tanir HM, Senses T, et al. Effect of smoking on semen parameters of men attending an infertility clinic. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:19-22.
- Heineman MJ. *Obstetrie en gynaecologie: de voortplanting van de mens*. 5e ed. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2004.
- Heinonen PK, Leinonen M. Fecundity and morbidity following acute pelvic inflammatory disease treated with doxycycline and metronidazole. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:284-8.
- Herbst AL, Hubby MM, Azizi F, Makii MM. Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilbestrol-exposed daughters. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:1019-28.
- Hilgers TW, Daly KD, Prebil AM, Hilgers SK. Cumulative pregnancy rates in patients with apparently normal fertility and fertility-focused intercourse. *J Reprod Med* 1992;37:864-6.
- Hov GG, Skjeldestad FE, Hilstad T. Use of IUD and subsequent fertility - follow-up after participation in a randomized clinical trial. *Contraception* 2007;75:88-92.
- Huikeshoven FJM, Wallenburg HCS. DES, meer dan een oncologisch probleem. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128:1553-6.
- Hull MG, Savage PE, Bromham DR. Prognostic value of the postcoital test: prospective study based on time-specific conception rates. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:299-305.
- Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril* 2000;74:725-33.
- Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, Collins JA, Evers JL, Te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod* 2004;19:2019-26.
- Joeseof MR, Beral V, Aral SO, Rolfs RT, Cramer DW. Fertility and use of cigarettes, alcohol, marijuana, and cocaine. *Ann Epidemiol* 1993;3:592-4.
- Kaufman RH, Adam E, Noller K, Irwin JF, Gray M. Upper genital tract changes and infertility in diethylstilbestrol-exposed women. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1312-8.
- Knuth UA, Maniera H, Nieschlag E. Anabolic steroids and semen parameters in bodybuilders. *Fertil Steril* 1989;52:1041-7.
- Kok HS, Van Asselt KM, Van der Schouw YT, Grobbee DE, Te Velde ER, Pearson PL, et al. Subfertility reflects accelerated ovarian ageing. *Hum Reprod* 2003;18:644-8.
- Kremer JAM, Visser H. Testiculaire spermatextractie (TESE) met intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) nu toegestaan in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:164-6.
- Kuchenbecker WK, Ruifrok AE, Bolster JH, Heinenman MJ, Hoek A. Subfertiliteit bij vrouwen met overgewicht. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:2479-83.
- Land JA, Gijzen AP, Kessels AG, Slobbe ME, Bruggeman CA. Performance of five serological chlamydia antibody tests in subfertile women. *Hum Reprod* 2003;18:2621-7.
- Marinelli D, Gaspari L, Pedotti P, Taioli E. Mini-review of studies on the effect of smoking and drinking habits on semen parameters. *Int J Hyg Environ Health* 2004;207:185-92.
- Mueller BA, Daling JR, Moore DE, Weiss NS, Spadoni LR, Stadel BV, et al. Appendectomy and the risk of tubal infertility. *N Engl J Med* 1986;315:1506-8.
- Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology* 1990;1:195-200.
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde. Zwangerschap, postpartumperiode en werk (2007). Utrecht: NVAB, 2007.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). OFO, oriënterend fertilitietsonderzoek. 1.0 ed. Utrecht: NVOG, 2004a.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Richtlijn Anovulatie en kinderwens. Utrecht: NVOG, 2004b.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Tubopathologie en kinderwens. Utrecht: NVOG, 2005.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Landelijke IVF-cijfers 1996-2007 (2007). Utrecht: NVOG, 2007.
- Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am* 2002;29:965-73.
- Oei SG, Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Naaktgeboren N, Keirse MJ. Evaluation of the postcoital test for assessment of 'cervical factor' infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64:217-20.
- Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993;328:1759-69.
- Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. *BJU Int* 2006;97:324-6.
- Phillips OP. New aspects of injectable contraception. *Int J Fertil Womens Med* 2001;46:31-6.
- Powley PH. Infertility due to pelvic abscess and pelvic peritonitis in appendicitis. *Lancet* 1965;1:27-9.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril* 2006;86:S172-S177.
- Puri P, Guiney EJ, O'Donnell B, McGuinness EP. Effects of perforated appendicitis in girls on subsequent fertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:25-6.
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007;22:188-96.

- Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* 2002;13:184-90.
- Robinson JE, Wakelin M, Ellis JE. Increased pregnancy rate with use of the Clearblue Easy Fertility Monitor. *Fertil Steril* 2007;87:329-34.
- Roeleveld N. Epidemiologisch onderzoek naar reproductiestoornissen en beroepsmatige blootstelling in Nederland. *Tijdschr Bedrijfs Verzekeringsgeneesk* 2006;14:391-5.
- Sallmén M, Lindbohm ML. Pesticides, lead and solvents: pregnancy outcome and fertility. *Tijdschr Bedrijfs Verzekeringsgeneesk* 2006;14:396-400.
- Scarpa B, Dunson DB, Colombo B. Cervical mucus secretions on the day of intercourse: an accurate marker of highly fertile days. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:72-8.
- Senekjian EK, Potkul RK, Frey K, Herbst AL. Infertility among daughters either exposed or not exposed to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:493-8.
- Shindel AW, Nelson CJ, Naughton CK, Ohebsalom M, Mulhall JP. Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: prevalence and correlates of dysfunction. *J Urol* 2008;179:1056-9.
- Smeenk JMJ, Verhaak CM, Stolwijk AM, Kremer JAM, Braat DDM. Reasons for dropout in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril* 2004;81:262-8.
- Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 1997;12:1582-8.
- Snick HK. Should spontaneous or timed intercourse guide couples trying to conceive? *Hum Reprod* 2005;20:2976-9.
- Stanford JB, White GL, Hatasaka H. Timing intercourse to achieve pregnancy: current evidence. *Obstet Gynecol* 2002;100:1333-41.
- Steenhof L, De Jong A. Onvrijwillig onvruchtbaar. Centraal Bureau voor de Statistiek Index 2000;3. www.cbs.nl/NR/rdonlyres/7794FB5A-315F-4F16-A816.../index1033.pdf.
- Steures P, Van der Steeg JW, Hompes PG, Van der Veen F, Mol BW. Intrauterine insemination in The Netherlands. *Reprod Biomed Online* 2007;14:110-6.
- Steures P, Van der Steeg JW, Hompes PGA, Bos-suyt PMM, Van der Veen F, Habbema JDF, et al. Intra-uteriene inseminatie met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie vergeleken met een afwachtend beleid bij paren met onverklaarde subfertiliteit en een gemiddelde prognose: een gerandomiseerd onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1525-31.
- Stichting Health Base/RIVM. Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding. Bilthoven: Stichting Health Base/RIVM Teratologie Informatie Service, 2007.
- Stolk JG, Vooijs GP, Aartsen EJ. Het teratogene effect van DES in de zwangerschap; de omvang van het DES-probleem in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126:1350-8.
- Tanabe K, Susumu N, Hand K, Nishii K, Ishikawa I, Nozawa S. Prediction of the potentially fertile period by urinary hormone measurements using a new home-use monitor: comparison with laboratory hormone analyses. *Hum Reprod* 2001;16:1619-24.
- Tolstrup JS, Kjaer SK, Holst C, Sharif H, Munk C, Osler M, et al. Alcohol use as predictor for infertility in a representative population of Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:744-9.
- Trimbos-Kemper T, Trimbos B, Van Hall E. Etiological factors in tubal infertility. *Fertil Steril* 1982;37:384-8.
- Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B, et al. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol* 2007;52:355-67.
- Van Asselt KM, Kok HS, Pearson PL, Dubas JS, Peeters PHM, Te Velde ER, et al. Heritability of menopausal age in mothers and daughters. *Fertil Steril* 2004a;82:1348-51.
- Van Asselt KM, Kok HS, Putter H, Wijmenga C, Peeters PHM, Van der Schouw YT, et al. Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative trait loci influencing variation in human menopausal age. *Am J Hum Genet* 2004b;74:444-53.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. 5e ed. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2008.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.
- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, et al. Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod* 2007;22:536-42.
- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008;23:324-8.
- Van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, Te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* 1991;302:1361-5.
- Verberg MFG, Eijkemans MJC, Heijnen EMEW, Broekmans FJ, De Klerk C, Fauser BCJM, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod* 2008;23:2050-5.
- Verhaak CM, Smeenk JMJ, Evers AWM, Kremer JAM, Kraaiaam FW, Braat DDM. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update* 2007;13:27-36.
- Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001838.
- Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, Lundkvist O, Sundstrom Poromaa I. Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 2008;23:2056-63.
- Weber RFA, Dohle GR, Van Rooijen JH, Te Velde ER, Van Kooij RJ, Vreeburg JTM. De rol van andrologie bij diagnostiek en behandeling van fertiliteitsstoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:922-5.
- Weström L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992;19:185-92.
- Wiegatz I, Mittmann K, Dietrich H, Zimmermann T, Kühl H. Fertility after discontinuation of treatment with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest. *Fertil Steril* 2006;85:1812-9.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-94.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517-21.
- Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ* 2000;321:1259-62.
- Wilks DJ, Hay AW. Smoking and female fecundity: the effect and importance of study design. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:127-35.
- Witsenburg C, Dieben S, Van der Westerlaken L, Verburg H, Naaktgeboren N. Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2005;84:99-107.
- Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996;65:503-9.